

Aus der Klinik für Neurologie der Charité
(Direktor: Prof. Dr. K.M. Einhäupl)
der Medizinischen Fakultät
der Humboldt-Universität

HABILITATIONSSCHRIFT

Exzitatorische und inhibitorische Reizeffekte der transkraniellen magnetischen Kortexstimulation bei zerebraler Ischämie

Habilitationsschrift
zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach Neurologie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät Charité
der Humboldt-Universität zu Berlin

von
Herrn Dr. Ludwig Bernhard Niehaus
geboren am 6.8.1962 in Marsberg

Präsident: Prof. Dr. rer. nat. J. Mlynek
Dekan: Prof. Dr. Joachim W. Dudenhausen

Gutachter: 1. Prof. Dr. W. Paulus
2. Prof. Dr. R. Benecke

eingereicht: 27.8.2002
Datum der Habilitation: 26.6.2003

INHALTSVERZEICHNIS

1	Einführung und Hinleitung zur Fragestellung	1
2	Literaturübersicht	9
2.1	Grundlagen der Magnetstimulation des Nervensystems	9
2.2	TMS bei ischämischen Hirninfarkten	24
3	Methoden	30
3.1	Transkranielle Magnetstimulation	30
3.1.1	Magnetstimulatoren und Reizspulen	30
3.1.2	EMG-Registrierungen	31
3.1.3	Transkranielle Kortex- und transkutane Nervenwurzelstimulation	31
3.1.4	Fokale transkranielle magnetische Kortexstimulation	31
3.1.5	Antwortparameter	32
3.1.6	Transkranielle magnetische Doppelstimulation	33
3.2	Normwerterhebung	33
3.3	Untersuchungen bei hemisphärieller Perfusionsminderung (Ischämiemodell)	34
3.3.1	Patienten	34
3.3.2	Klinische und elektrophysiologische Untersuchungen	37
3.3.3	Untersuchung der zerebralen Hämodynamik und zerebrovaskulären Reservekapazität	37
3.3.4	Graduierung der Perfusionsminderung	38
3.3.5	Perfusionsbildgebung	38
3.4	Untersuchungen bei ischämischen Infarkten im Versorgungsgebiet der A. cerebri media (Läsionsmodell)	39
3.4.1	Untersuchungen bei Patienten mit großen Hemisphäreninfarkten	39
3.4.2	Untersuchungen bei Patienten mit subkortikalen Infarkten	40
4	Ergebnisse	41
4.1	Normwerterhebung	41
4.2	Untersuchungen bei hemisphärieller Perfusionsminderung	43
4.3	Untersuchungen bei ischämischen Infarkten	56
4.3.1	Patienten mit großen Hemisphäreninfarkten	56
4.3.2	Patienten mit subkortikalen Infarkten	63

5	Diskussion	73
5.1	TMS-Studien bei hemisphärieller Perfusionsminderung	73
5.2	TMS-Studien bei ischämischen Infarkten	80
6	Zusammenfassung	89
7	Literatur	91
8	Anhang	107
8.1	Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen	107
8.2	Danksagung	108
8.3	Lebenslauf	109
8.4	Erklärung	111

1 Einführung und Hinleitung zur Fragestellung

Jedes Jahr erleiden in westlichen Industrienationen pro 1 Millionen Menschen über 2000 Personen einen Schlaganfall, der bei über vier Fünftel der Betroffenen durch eine zerebrale Ischämie hervorgerufen wird (Kolominsky-Rabas et al. 1998, Berger et al. 2000). Ischämische Hirninfarkte stellen die häufigste Ursache für eine dauerhafte Behinderung im Erwachsenenalter dar. Es sind vor allem die motorischen Defizite, die neben der Aphasie und kognitiven Defiziten die Lebensqualität der Schlaganfallpatienten stark beeinträchtigen. Um auf die Rückgewinnung motorischer Funktion ausgerichtete Therapiestrategien entwickeln zu können, ist ein Verständnis der Auswirkungen einer Ischämie auf die neuronale Funktion des motorischen Kortex und seiner absteigenden Verbindungen sowie der Prozesse der Funktionserholung und Kompensation wichtig.

Die Funktion von zerebralen neuronalen Strukturen (Kortezellen und deren Fortsätze) in minderperfundierte und ischämisch geschädigten Hirnarealen ist beim Menschen jedoch nur eingeschränkt einer nicht-invasiven Untersuchung zugänglich:

Klinische Untersuchungsbefunde (z.B. eine Hemiparese) sind Ausdruck einer Funktionsstörung des Gesamtsystems und erlauben oft keine Rückschlüsse auf die Funktion der einzelnen Komponenten des Systems. So kann z.B. eine Plegie der Hand bei Läsionen des motorischen Kortex, einer subkortikalen Schädigung kortikospinaler Bahnen oder bei einem motorischen Neglekt infolge einer Läsion prämotorischer Kortexareale vorkommen. Mit bildgebenden Verfahren können ischämische Läsionen gut lokalisiert werden, deren Einsatz ermöglicht es aber nicht, die Funktion kortikaler Neurone im Läsionsbereich oder die Leiteigenschaften der durch das geschädigte Gewebe verlaufenden Faserbahnen zu beurteilen. Auf Perfusions- oder Stoffwechseländerungen beruhende funktionell bildgebende Verfahren (z.B. fMRT, PET) lassen nur indirekte Aussagen über den Funktionszustand des motorischen Kortex zu. Ihr Einsatz ist insofern limitiert, als daß sie die Durchführbarkeit motorischer Aktivierungsparadigmen (z.B. Finger- oder Handbewegungen) und eine zumindest teilweise erhaltene neurovaskuläre Kopplung bei zerebralen Ischämien voraussetzen (Villringer & Dirnagl 1995, Inao et al 1998).

Hier bietet sich als Untersuchungsinstrument die transkranielle magnetische Kortexstimulation (TMS) an, mit der nicht-invasiv und unabhängig von willkürlichen Bewegungen die Aktivierbarkeit definierter neuronaler Systeme im motorischen Kortex gemessen werden kann (Übersicht bei Chen 2000). Die TMS erlaubt als einziges Verfahren beim Menschen die Leitfunktion und den Organisationszustand kortikospinaler und kallosaler Efferenzen des motorischen Kortex *in vivo* zu charakterisieren.

Der Zugang zur Funktion verschiedener Populationen erregender und hemmender

kortikaler Neurone liegt hierbei in einer transkraniellen Stimulation des primären motorischen Kortex und basiert auf der Analyse kortikospinal vermittelter exzitatorischer und inhibitorischer Reizeffekte sowie kallosal vermittelter inhibitorischer Reizeffekte der TMS mit Einzelreizen (Meyer et al. 1998a, Chen 2000) und der Untersuchung intrakortikaler Hemm- und Fazilitierungseffekte mit Doppelreizen (Kujirai et al. 1993).

In der vorliegenden Arbeit werden die neurophysiologischen Untersuchungsparadigmen der TMS eingesetzt um Fragen zur *Pathophysiologie neuronaler Funktion des Kortex bei zerebraler Ischämie* und zu *Reorganisationsprozessen nach ischämischen Hirnläsionen* zu bearbeiten. Hierzu erfolgt im ersten Teil der Arbeit eine Untersuchung der Auswirkungen einer unterschiedlich ausgeprägten Reduktion des zerebralen Blutflusses auf die erregenden und hemmenden Reizeffekte der TMS. Im zweiten Teil der Arbeit werden Aspekte von postläsionalen Umorganisationsprozessen des motorischen Systems untersucht, die der TMS in besonderer Weise zugänglich sind und bei denen die TMS ergänzende Erkenntnismöglichkeiten zu modernen Untersuchungsverfahren, wie z.B. der funktionellen Bildgebung bietet.

Pathophysiologie neuronaler Funktion bei zerebraler Minderperfusion

Das menschliche Gehirn reagiert außerordentlich empfindlich auf eine Hypoxie und Ischämie. Wie tierexperimentelle Untersuchungen zeigen führt eine Reduktion des zerebralen Blutflusses (CBF) unterhalb eines Schwellenwertes von ca. 15 - 22 ml/ 100g/ min zunächst zu einer Störung der neuronalen Aktivität, ohne daß eine irreversible Zellschädigung eintreten muß (Astrup et al.1981, Heiss et al. 1976, Hossmann 1994). Die Schwellenwerte können hierbei für einzelne Neurone sehr unterschiedlich sein, was als Hinweis auf eine selektive Vulnerabilität gewertet wurde (Heiss & Rosner 1983).

Mit der elektrischen Kortexstimulation wurde bei Primaten eine Abnahme der transsynaptischen Erregbarkeit von kortikospinalen Zellen und eine Latenzverzögerung kallosal vermittelter Reizantworten bei moderater Ischämie nachgewiesen (Liu et al. 1992, 1993). Für den Menschen liegen bislang keine systematischen Untersuchungen über die Auswirkungen einer unterschiedlich ausgeprägten zerebralen Minderperfusion auf die transkranielle Aktivierbarkeit von kortikospinal und kallosal projizierenden Neuronen des motorischen Kortex vor. Möglicherweise führt eine Minderperfusion wie sie im Randbereich von Infarkten oder bei Grenzzonenischämien vorkommt, zu einer selektiven Funktionsstörung oder Schädigung exzitatorischer und inhibitorischer neuronaler Systeme. Eine solche Hypothese läßt sich aus tierexperimentellen Untersuchungen ableiten, in denen eine kortikale Hyperexzitabilität infolge einer Störung inhibitorischer Mechanismen nach moderater Ischämie nachgewiesen wurde (Luhmann

1996, Witte et al. 2000). Auf eine ischämiebedingte Änderung der Kortexexzitabilität infolge gestörter Hemmechanismen könnte auch das Auftreten von periodisch lateralisierten epileptiformen Entladungen in periläsionellen Kortexarealen und bei Patienten mit Grenzzonenischämien hinweisen (Franck 1982, Kotila & Waltimo 1992).

Ziel der vorliegenden Untersuchung war es mit den Untersuchungsparadigmen der TMS den Einfluß einer zerebralen Perfusionsminderung auf die neuronale Funktion im motorischen Kortex beim Menschen zu charakterisieren. Hierbei soll geprüft werden, ob eine Perfusionsminderung eine selektive Funktionsstörung neuronaler Strukturen des motorischen Kortex induziert.

Zur Beantwortung dieser Frage sind die in Tierexperimenten genutzten methodischen Ansätze nicht geeignet. Um beim Menschen die Auswirkungen einer Perfusionsminderung ohne Gefährdung der Versuchspersonen erfassen zu können, ist die Entwicklung und Nutzung eines neuen Untersuchungsansatzes erforderlich. Hier bietet sich als „Ischämiemodell“ die Untersuchung von Patienten mit einer hochgradigen Stenose oder einem Verschuß der A. carotis interna (ACI) an, bei denen es infolge unzureichender Kollateralisierung zu einer hemisphäriellen Minderperfusion kommt.

Ein solcher Untersuchungsansatz ist an verschiedene Voraussetzungen hinsichtlich der Auswahl der Patienten gebunden: So dürfen die Patienten in der zerebralen Bildgebung keine ischämischen Läsionen infolge einer zerebralen Mikroangiopathie oder eines Territorialinfarktes embolischer Genese aufweisen, da in diesen Fällen nicht eindeutig zwischen den Auswirkungen der Läsionen und dem möglichen Einfluß der Perfusionsminderung auf die Reizeffekte der TMS differenziert werden kann. Ferner sollte nur unilateral eine hämodynamisch wirksame Stenose oder ein Verschuß der ACI vorliegen. Hierdurch wird sichergestellt, daß ein intraindividueller Vergleich (betroffene vs. nicht betroffene Hemisphäre) der Ergebnisse der TMS-Untersuchungen und der Untersuchungen zur zerebralen Hämodynamik erfolgen kann (Niehaus et al. 2001c).

Der Stenosegrad selbst oder der Nachweis eines Verschlusses der ACI ist kein zuverlässiger Prädiktor für das Vorliegen einer hemisphäriellen Perfusionsminderung (Powers et al. 1987). Auch kann anhand des Musters der Kollateralisierung nicht auf eine mögliche Perfusionsminderung geschlossen werden (Grubb et al. 1998, Derdeyn et al. 1999b).

Zur semiquantitativen Beurteilung der Hirndurchblutung wird in der vorliegenden Arbeit eine Stadieneinteilung genutzt, die auf einer funktionellen Untersuchung der zerebralen Hämodynamik und ihrer Beeinträchtigung durch die extrakranielle Gefäßokklusion

basiert (Powers et al. 1987, Leblanc et al. 1989, Powers 1991, Derdeyn et al. 1999a). Im *Stadium 0* liegt nur eine geringe Beeinträchtigung der zerebralen Hämodynamik und Perfusion vor. Trotz hochgradiger Stenose oder Verschluss der ACI wird der zerebrale Blutfluß (CBF; "cerebral blood flow") in der ipsilateralen Hemisphäre über Kollateralen und autoregulatorische Mechanismen weitgehend konstant gehalten. Ist die Kapazität der autoregulatorischen Vasodilatation erschöpft (*Stadium I*), kann die Reduktion des Perfusionsdruckes nicht mehr ausgeglichen werden und führt zu einer Perfusionsminderung, die mit einer funktionellen und strukturellen Schädigung neuronaler Strukturen einhergehen kann. Die Perfusionsminderung und ischämischen Läsionen treten hierbei bevorzugt in den Grenzzonen der Versorgungsgebiete der Hirnbasisarterien sowie der kurzen und langen penetrierenden Marklagerarterien auf (Leblanc et al. 1987, Bogousslavsky & Moulin 1995).

Beide Stadien der hämodynamischen Beeinträchtigung sind durch Untersuchungen der cerebrovaskulären Reservekapazität (CVR) voneinander abgrenzbar. Im Stadium 0 ist die Vasomotorenreagibilität bzw. CVR erhalten, während im Stadium I die zerebralen Widerstandsgefäße maximal dilatiert sind und nicht auf vasoaktive Stimuli wie Hyperkapnie oder Acetazolamid reagieren (erloschene CVR). In der vorliegenden Arbeit wird die CVR mittels eines in der neurovaskulären Diagnostik etablierten Verfahrens, einem transkraniellen dopplersonographischen Monitoring in Verbindung mit einem Azetazolamid-Test, bestimmt (Piepgras et al. 1990, Ringelstein et al. 1992, Chimowitz et al. 1993, Dahl et al. 1994, Widder 1999). Aufbauend auf den Ergebnissen der CVR-Messungen werden die Patienten in zwei Gruppen (Stadium 0 und I) eingeteilt und die Auswirkungen einer unterschiedlich ausgeprägten Perfusionsminderung auf die exzitatorischen und inhibitorischen Reizeffekte der TMS untersucht.

Reorganisationsprozesse nach ischämischen Hirnläsionen

Ca. 80% der Schlaganfallpatienten weisen im Akutstadium eine Hemiparese auf, die sich bei etwas mehr als der Hälfte der Patienten im weiteren Verlauf zurückbildet (Gresham et al. 1999). Die Rückkehr von Teilfunktionen nach einem Schlaganfall soll neben einer Restitution nicht bleibend geschädigter neuronaler Strukturen durch eine zerebrale Reorganisation hervorgerufen werden (z.B. Batch-Y-Rita 1990, Gresham et al. 1995).

Der Nachweis einer zerebralen Plastizität als Grundlage postläsioneller Reorganisation erfolgte zunächst in tierexperimentellen Untersuchungen an Primaten (z.B. Merzenich et al. 1996). Durch die Entwicklung funktionell-bildgebender Verfahren (z.B. Chollet et al. 1991, Weiller et al. 1993, Weiller 1998) und dem Einsatz der transkraniellen Magnetstimulation (z.B. Cohen et al. 1998, Cramer & Bastings 2000) wurde auch beim

Menschen ein Zugang auf makroskopischer Ebene zu zerebralen Reorganisationsprozessen ermöglicht. Hierbei kommt der TMS als Untersuchungsverfahren ein besonderer Stellenwert zu, da mit ihr Änderungen des Projektionsmusters kortikospinaler Verbindungen und der Exzitabilität des motorischen Kortex erfaßbar sind. Somit können komplementäre Informationen zu den Ergebnissen bildgebender Untersuchungen gewonnen werden, in denen Reorganisationsvorgänge indirekt anhand funktionskorrelierter Veränderungen der Perfusion und des Metabolismus des Gehirns dargestellt werden.

Die Aufdeckung und Erforschung von postläsionellen Umorganisationsprozessen des motorischen Systems ist von besonderer Bedeutung für die klinischen Neurowissenschaften, da dies eine wesentliche Voraussetzung zur Entwicklung von therapeutischen Strategien zur Funktionswiederherstellung bildet.

Ziel der vorliegenden Untersuchung (2. Teil) war es einige grundlegende Aspekte zur Reorganisation des motorischen Systems, die der TMS besonders zugänglich sind, in der Akutphase nach einem Schlaganfall zu untersuchen. Hierbei handelt es sich um Fragen nach der funktionellen Bedeutung von *ipsilateralen kortikospinalen* und von *interhemisphärischen Verbindungen*.

Ca. 10 - 15% der kortikospinalen Verbindungen kreuzen nicht und nehmen direkt Kontakt zu ipsilateralen spinalen Motoneuronen auf (Nyberg-Hansen & Rinvik 1963, Davidoff 1990, Nathan et al. 1990). Über ipsilaterale absteigende Bahnsysteme kann möglicherweise die nicht-läsionelle Hemisphäre nach einem Schlaganfall die Kontrolle über die paretische Extremität übernehmen und so zur Funktionsrestitution beitragen (Lee & Donkelaar 1995). Hinweise hierfür kommen aus funktionell-bildgebenden Untersuchungen (Chollet et al. 1991, Weder et al. 1994, Cramer et al. 1997, Cao et al. 1998, Marshall et al. 2000), aus Ableitungen von kortikalen bewegungskorrelierten Potentialen (Honda et al. 1997) und aus Untersuchungen mit der TMS (Benecke et al. 1991, Carr et al. 1993, Caramia et al. 1996, Turton et al. 1996, Netz et al. 1997, Alagona et al. 2001).

In TMS-Untersuchungen bei Patienten mit unilateralen, perinatal oder frühkindlich erworbenen Hirnschädigungen konnten bei Reizung der nicht-läsionellen Hemisphäre ipsilaterale Antworten in distalen Arm- und Handmuskeln nachgewiesen werden (Benecke et al. 1991, Farmer et al. 1991, Carr et al. 1993, Cincotta et al. 2000, Eyre et al. 2001). Die kurzen, oft seitengleichen Latenzzeiten der Muskelantworten wurden als Hinweis auf die Existenz eines schnellleitenden ipsilateralen kortikospinalen Bahnsystems gewertet, über welches die intakte Hemisphäre die Kontrolle über die paretische Extremität übernehmen kann. Ob solche ipsilateralen Projektionen auch bei Patienten mit Läsionen nach abgeschlossener Hirnreifung aktivierbar sind und ob diese von

funktioneller Relevanz sind, ist noch nicht geklärt. Hinsichtlich der Auslösbarkeit ipsilateraler Handmuskelantworten ergaben bisherige TMS-Untersuchungen an Schlaganfallpatienten widersprüchliche Befunde (Palmer et al. 1992, Caramia et al. 1996, Turton et al. 1996, Byrnes et al. 1999, Trompetto et al. 2000, Alagona et al. 2001). Die Bewertung der Magnetstimulationsbefunde ist zudem dadurch erschwert, daß die ischämischen Läsionen nur schlecht definiert waren und daß z.T. nicht-fokale Reiztechniken verwendet wurden, was den Nachweis der Auslösbarkeit „ipsilateraler“ Antworten relativiert (Caramia et al. 1996). Auch stellen die in einer Studie (Netz et al. 1997) nur unter tonischer Vorinnervation beobachteten ipsilateralen Handmuskelantworten eventuell nur eine Komponente transkallosal vermittelter Reizeffekte dar. Um hier Klarheit zu schaffen, sollen in der vorliegenden Arbeit große Hemisphärenläsionen mit kompletter Substanzschädigung des motorischen Kortex untersucht werden, um so Einflüsse der lädierten Hemisphäre auf die kontralaterale Extremität auszuschließen und ipsilaterale Handmuskelantworten wirklich einer transkranialen Aktivierung der intakten Hirnhälfte zuordnen zu können. Dieser Ansatz könnte auch helfen die Hypothese zu prüfen, daß bei großen Hemisphärenläsionen der Ausfall der interhemisphärischen Hemmung des intakten motorischen Kortex zu einer „Demaskierung“ präexistenter, ipsilateral projizierender kortikospinaler Verbindungen führt. Diese Hypothese basiert auf dem Nachweis einer interhemisphärischen Inhibition der motorischen Cortices bei gesunden Probanden (Ferber et al. 1992, Meyer et al. 1995) und entsprechenden, bislang nicht experimentell überprüften Überlegungen zu postläsionellen Reorganisationsvorgängen von Lee und Donkelaar (1995).

Tierexperimentelle Untersuchungen haben gezeigt, daß innerhalb weniger Tage nach einer Infarzierung von Kortex - und angrenzenden subkortikalen Strukturen, Funktionsänderungen in nicht-läsionellen, kontralateralen Kortexarealen („transcortical electrophysiological diaschisis“) auftreten (Buchkremer-Ratzmann et al. 1996, Buchkremer-Ratzmann & Witte 1997, Reinecke et al. 1999). Mit der TMS konnten vor kurzem auch beim Menschen nach einem ischämischen Hirninfarkt Exzitabilitätsänderungen im kontralateralen motorischen Kortex nachgewiesen werden (Liepert et al. 2000b). Ob ein Zusammenhang zwischen der Ausbildung von Exzitabilitätsänderungen und der Störung der interhemisphärischen Inhibition bei Infarktpatienten besteht, ist bislang nicht untersucht worden. Auch ist die Bedeutung kortikaler Erregbarkeitsveränderungen für Reorganisationsprozesse in der nicht-läsionellen Hemisphäre unklar.

Zur Bearbeitung dieser Fragen werden in der vorliegenden Arbeit zwei Gruppen von Patienten mit unterschiedlich lokalisierten Hirnläsionen untersucht. Es werden

ischämische Infarkte, die entweder den motorischen Kortex und die von diesem ausgehenden Balkenfasern betreffen oder bei intaktem Kortex die absteigenden motorischen Bahnen unterhalb der Balkenstrahlung schädigen, als Läsionsmodelle genutzt (Abb. 1.1). An den beiden Patientengruppen soll der Einfluß der über kallosale Fasern vermittelten interhemisphärischen Inhibition auf die Kortexexzitabilität und Reorganisation in der nicht-läsionellen Hemisphäre untersucht werden.

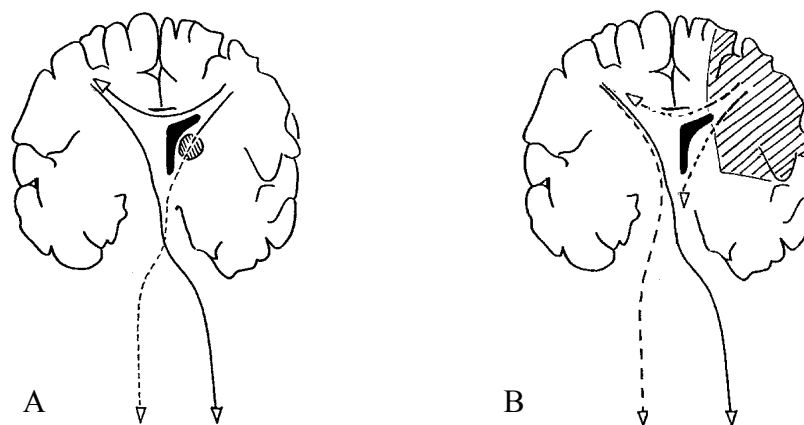


Abb. 1.1. Ischämische Infarkte als “Läsionsmodelle” zur Untersuchung inter-hemisphärischer Einflüsse auf die kortikale Erregbarkeit und Reorganisation der nicht-läsionellen Hemisphäre. (A) Erhaltene interhemisphärische Inhibition (syn. transkallosale Inhibition) bei subkortikalen Infarkten unterhalb der Balkenstrahlung (z.B. Capsula interna Infarkt). (B) Ausfall der über die Balkenfasern vermittelten interhemisphärischen Inhibition bei Hemisphäreninfarkten mit kompletter Substanzschädigung des motorischen Kortex und angrenzenden Marklagers und etwaige Demaskierung ipsilateral projizierender kortikospinaler Verbindungen der nicht-läsionellen Hemisphäre.

Es sollen mit der TMS folgende *Hypothesen* geprüft werden: 1) Der akute Wegfall des interhemisphärischen Informationsflusses durch Schädigung der Balkenstrahlung führt zu Erregbarkeitsveränderungen des motorischen Kortex der Gegenseite. 2) Veränderungen der Kortexexzitabilität in der nicht-läsionellen Hemisphäre führen zu einer Demaskierung ipsilateraler kortikospinaler Projektionen.

Eine genaue Kenntnis der postläsionellen Veränderungen des Erregungsniveaus könnte zu einem besseren Verständnis der an der Reorganisation beteiligten Mechanismen beitragen. Das Wissen um Exzitabilitätsänderungen ist auch von Bedeutung für die Entwicklung neuer rehabilitativer Strategien. Dies könnte zum Einsatz von Therapieverfahren führen, die anhand einer Erregung peripherer Nerven oder des Kortex selbst (Hamdy et al. 1998, Amassian & Cracco 1998) den kortikalen Erregungszustand modulieren und damit eventuell Reorganisationsvorgänge fördern.

2 Literaturübersicht

2.1 Grundlagen der Magnetstimulation des Nervensystems

Die Methode der transkraniellen magnetischen Kortexstimulation (TMS) hat seit ihrer Einführung 1985 weite Verbreitung gefunden und ist inzwischen als Untersuchungsinstrument in das Spektrum neurophysiologischer Routineverfahren aufgenommen worden, mit dessen Hilfe beim Menschen zentralmotorische Bahnen (kortikospinale und kallosale Faserverbindungen) einer diagnostischen Beurteilung zugänglich gemacht werden können (Barker et al. 1985, Meyer et al. 1999, Rossini & Pauri 1999). Neben der diagnostischen Anwendung wird die TMS in den letzten Jahren zunehmend auch als Untersuchungsinstrument zur Erforschung von Fragen zur Exzitabilität des motorischen und visuellen Kortex sowie der kortikalen Repräsentation und Umorganisation des motorischen Systems bei gesunden Versuchspersonen und Patienten mit verschiedenen neurologischen Erkrankungen eingesetzt (Rossini & Rossi 1998, Hallet 2000). Der folgende Abschnitt soll keinen vollständigen Überblick zur Methodik und den Anwendungsbereichen der TMS liefern, vielmehr soll versucht werden die technischen Grundlagen, die Physiologie und Sicherheitsaspekte der TMS mit Einzelreizen kurz zu erläutern und den derzeitigen Wissensstand im Hinblick auf in TMS-Studien gewonnene Erkenntnisse zur Pathophysiologie neuronaler Funktion bei Schlaganfallpatienten darzulegen.

Technische und physikalische Grundlagen

Die transkranielle Magnetstimulation beruht auf dem Prinzip der elektromagnetischen Induktion. Durch einen sehr kurzen, starken Stromfluß in einer Spule wird ein rasch wechselndes Magnetfeld erzeugt, das die intakte Schädelkalotte ohne Abschwächung durchdringt und im Hirngewebe einen "Sekundärstrom" induziert, der die Nervenregung bewirkt (Abb. 2.1). Die Eindringtiefe der TMS ist auf wenige Zentimeter beschränkt, da die Stärke des Magnetfeldes überproportional zur Entfernung von der Reizspule abnimmt. Damit im Nervengewebe eine ausreichend hohe Stromstärke induziert wird, müssen zur Stimulation starke gepulste Magnetfelder verwendet werden. Die Stärke des Magnetfeldes und induzierten Stromes ist direkt proportional zur Amplitude und Änderungsgeschwindigkeit des Spulenstromes. Zur TMS werden Strompulse genutzt, die in weniger als 0.1 ms eine maximale Stromstärke von mehreren Kiloampere erreichen. Hierbei wird in Abhängigkeit von der Größe und Geometrie der Stimulationspule ein Magnetfeld mit einer maximalen Stärke von 1,5 - 2,5 Tesla erzeugt.

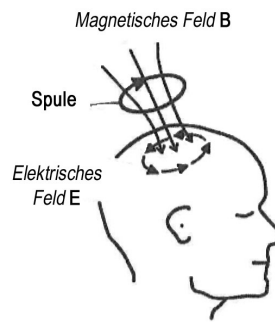


Abb. 2.1. Transkranielle magnetische Kortexstimulation. Die Richtung des elektrischen Feldes und im Hirngewebe induzierten Stromes ist der Spulenstromrichtung entgegengesetzt.

Je nach Hersteller und Gerätetyp werden zur Magnetstimulation monophasische, bi- oder polyphasische Strompulse verwendet. Mit monophasischen Reizen, wie sie z.B. von einem Magstim 200 Stimulator (Magstim Company, Dyfed, UK) erzeugt werden, wird ein überwiegend unidirektionaler Strom im Gewebe induziert. Der zeitliche Verlauf des Spulenstromes und des elektrischen Feldes bei monophasischer Pulsform ist in Abb. 2.2 dargestellt. Bei bi- und polyphasischen Reizen ändert sich während der Pulsdauer die Richtung des induzierten Stromes mehrfach. Im Vergleich zu monophasischen Pulsen sind bi- und polyphasische Stimuli deutlich reizeffektiver, aber erlauben keine Untersuchung stromrichtungsabhängiger Stimulationseffekte (Clauss et al. 1990, Brasil-Neto et al. 1992, Maccabee et al. 1998, Niehaus et al. 2000b).

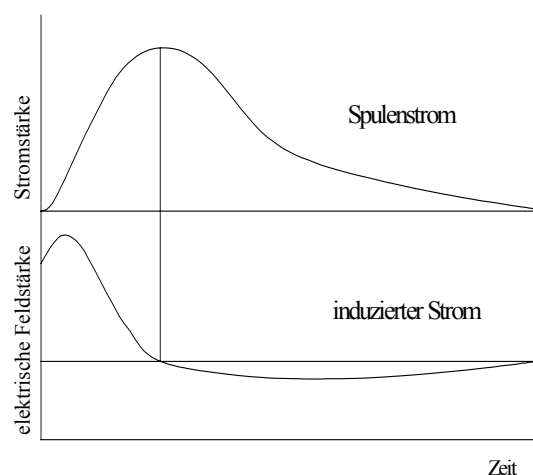


Abb. 2.2. Zeitlicher Verlauf des Spulenstromes und des induzierten Stromes bei monophasischer Pulsform

Reizort und Effektivität der Magnetstimulation werden wesentlich durch die Geometrie der Reizspule beeinflusst (Cohen et al. 1990). Es wurden zur Stimulation zunächst nur Rundspulen mit einem Durchmesser von 5 bis 12 cm eingesetzt, die bei Platzierung auf dem Schädeldach eine große Stimulationfläche haben und keine hemisphärenselektive Reizung erlauben (Meyer et al. 1990). Der stärkste Reizeffekt tritt im Bereich des größten räumlichen Gradienten des elektrischen Feldes auf, d.h. bei einer tangential aufliegenden runden Spule unterhalb der mittleren Spulenwindungen (Weyh & Schreivogel 1992). Eine andere Spulengeometrie und anderen Reizort hat die achtförmige Doppelspule, auch Schmetterlingsspule genannt, die eine fokale Reizung des Gehirns ermöglicht (Cohen et al. 1990). Sie besteht aus zwei Rundspulen, an deren Kontaktpunkt die Spulenströme in beiden Spulen in die gleiche Richtung fließen. Der räumliche Gradient des elektrischen Feldes ist im Bereich des Kontaktpunktes beider Spulen am stärksten, so daß bei tangential dem Schädeldach aufliegender Spule der Reizort direkt unterhalb des Spulenzentrums zu liegen kommt. Die räumliche Verteilung der für eine Standard-Rundspule und Doppelspule berechneten magnetischen Vektorpotentiale ist in Abb. 2.3 dargestellt.

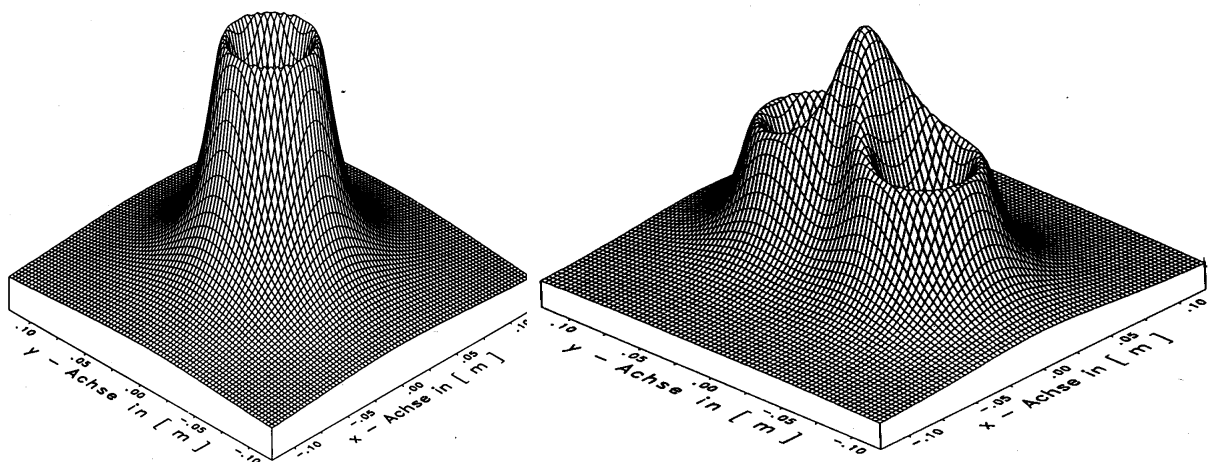


Abb. 2.3. Räumliche Darstellung des magnetischen Vektorpotentials in der xy-Ebene für die Standard-Rundspule (links) und Doppelspule (rechts) eines Magstim 200 Stimulators (Magstim Company, Dyfed, UK) (mit freundlicher Genehmigung aus Meyer 1992)

Physiologische Grundlagen

Zu den physiologischen Grundlagen der transkraniellen elektrischen und magnetischen Aktivierung des kortikospinalen Systems liegen zahlreiche Untersuchungen vor (Übersicht bei Rothwell 1997). Bei einer elektrischen Kortextstimulation wird eine deszendierende Impulssalve ausgelöst, die aus einer direkten (D) und mehreren in Intervallen von 1–1,5 ms nachfolgenden indirekten (I) Wellen besteht (Katayama et al. 1988, Amassian et al. 1990). Die D-Welle wird durch die direkte Erregung des kortikospinalen Neurons am Axonhügel oder der ersten Internodien hervorgerufen, während die indirekten (I) Wellen wahrscheinlich durch wiederholtes Durchlaufen einer Schleife von kortikalen Interneuronen entstehen (Patton & Amassian 1954, Amassian et al. 1987). Die bei einer TMS beteiligten neuronalen Strukturen und Mechanismen sind noch nicht vollständig charakterisiert. Für die transkranielle magnetische Stimulation wird angenommen, daß durch den parallel zur Hirnoberfläche induzierten Strom vorwiegend horizontal orientierte kortikale Strukturen wie kortiko-kortikale Fasern und Interneurone erregt und so eine transsynaptische Aktivierung kortikospinaler Neurone ausgelöst wird (Rothwell 1997). Vergleichende Untersuchungen der Reizeffekte bei transkranieller elektrischer und magnetischer Kortextstimulation und der Stromrichtungsabhängigkeit exzitatorischer Reizeffekte der TMS weisen darauf hin, daß bei postero-anteriorer Ausrichtung des induzierten Stromes bzw. einer Ausrichtung senkrecht zum Sulcus centralis überwiegend I-Wellen infolge einer transsynaptischen Erregung kortikospinaler Neurone ausgelöst werden (Day et al. 1989, Mills et al. 1992, Werhahn et al. 1994, Sakai et al. 1997, Di Lazzaro et al. 1999a). Bei hoher Stimulusintensität oder lateromedialer Richtung des induzierten Stromes sollen zusätzlich oder überwiegend direkt die kortikospinalen Neurone im Bereich des initialen Axonsegmentes erregt werden (Werhahn et al. 1994, Fujiki et al. 1996, Kaneko et al. 1996, Sakai et al. 1997). Die transkranielle Exzitation und Weiterleitung der Impulssalven (D- und I-Wellen) in kortikospinalen Neuronen bewirkt bei ausreichender räumlicher und zeitlicher Summierung der exzitatorischen postsynaptischen Potentiale (EPSP) die Erzeugung eines Aktionspotentials im α -Motoneuron.

Reizeffekte der TMS und deren diagnostische Anwendung

Die transkranielle magnetische Kortexstimulation ermöglicht anhand erregender und hemmender Reizeffekte eine Untersuchung der Exzitabilität des motorischen Kortex und der Leitfunktion von Subpopulationen kortikospinaler und kallosaler Verbindungen. Die folgenden Ausführungen beschränken sich auf die Darstellung der Reizeffekte bei Stimulation des Handrepräsentationsgebietes, das einer Untersuchung mit der TMS besonders gut zugänglich sind (Rothwell et al. 1991).

A) Kortikospinale Leitfunktion

Durch die TMS werden schnelleitende (50 - 70 m/s) *kortikospinale Neurone* aktiviert, die mit spinalen Motoneuronen monosynaptisch Kontakt aufnehmen, exzitatorische Muskelantworten vermitteln und mit der Ausführung schneller Willkürbewegungen in Verbindung gebracht werden. Obwohl diese Fasern nur etwa 5% der vom motorischen Kortex absteigenden Fasern ausmachen, kann ihre transkranielle Aktivierung aufgrund ihrer starken Divergenz zu einer Erregung aller einen Handmuskel versorgenden spinalen Motoneurone führen (Day et al. 1989, Magistris et al. 1998). Die Amplituden der transkraniell ausgelösten Handmuskelantworten sind aber selbst bei maximaler Reizstärke oft kleiner als bei supramaximaler elektrischer peripherer Nervenreizung (Hess et al. 1987). Dies wird auf eine Phasenauslöschung der bei hohen Reizstärken ausgelösten zahlreichen deszendierenden Wellen entlang des kortikospinalen Traktes zurückgeführt, die durch Verwendung einer speziellen Reiztechnik (Triple-Stimulation) vermeidbar sein soll (Magistris et al. 1998).

Störungen der funktionellen Integrität kortikospinaler Verbindungen können durch Messungen der zentralen motorischen Leitungszeit (ZML) erfaßt werden. Die ZML wird berechnet aus der Differenz zwischen Gesamtlatenz der Muskelantwort nach transkranieller Stimulation und der peripheren motorischen Leitungszeit (PML). Üblicherweise wird die PML durch eine transkutane magnetische Nervenwurzelreizung oder mittels der F-Wellen-Methode bestimmt. Bei der transkutanen magnetischen Stimulation ist zu beachten, daß die Reizung nicht auf spinaler Ebene, sondern im Bereich des Neuroforamens erfolgt (Epstein et al. 1991), sodaß sich eine kürzere PML und längere ZML als bei Anwendung der F-Wellen-Methode ergibt. ZML-Veränderungen sind nicht krankheitsspezifisch, jedoch kann eine deutliche Verlängerung der ZML als Hinweis auf demyelinisierende Schädigung zentralmotorischer Bahnen gewertet werden, während eine Amplitudenminderung bei geringer ZML-Verzögerung oder fehlende Antworten eher auf eine axonale Schädigung oder neuronalen Verlust hinweisen (Meyer 1992, Rossini & Pauri 1999).

Die fokale TMS ermöglicht nicht nur eine Untersuchung der Leitfunktion, sondern

auch des Organisationszustandes kortikospinaler Bahnen beim Menschen. So sind ipsilateral projizierende kortikospinale Bahnsysteme anhand exzitatorischer Reizeffekte in Muskeln ipsilateral zur gereizten Hemisphäre nachweisbar (Bennecke et al. 1991). Solche ipsilaterale Muskelantworten (ipsilateral motor-evoked potentials; iMEPs) wurden bei Kindern unter 10 Jahren (Müller et al. 1997) und in unterschiedlicher Häufigkeit auch bei Erwachsenen (Wassermann et al. 1991, 1994; Ziemann et al. 1999, Kühn et al. 2000) beschrieben. Die iMEPs traten vorzugsweise in proximalen Armmuskeln unter tonischer Vorinnervation auf und zeigten eine höhere Reizschwelle, kleinere Amplituden und längere Latenzzeiten als exzitatorische Antworten in kontralateralen homologen Muskeln. Sie sollen über bilateral projizierende motorische Bahnen wie den Tractus cortico-reticulospinalis (Wassermann et al. 1994, Ziemann et al. 1999) vermittelt werden oder über ungekreuzte Anteile der Pyramidenbahn, die insbesondere spinale Motoneurone der axialen und proximalen Extremitätenmuskulatur versorgt (Liu & Chambres 1984, Davidoff 1990, Carr et al. 1993, Eyre et al. 2001).

B) Kallosale Leitfunktion

Die Handrepräsentationsgebiete beider motorischen Cortices sind speziesabhängig unterschiedlich ausgeprägt über kallosale Fasern miteinander verbunden (Jenny 1979, Rouiller et al. 1994, Gould et al. 1986). Diese homotopen transkallosalen Verbindungen nehmen ihren Ursprung von Pyramidenzellen der Kortexschicht IIIb (Jones et al. 1979). Im korrespondierenden Areal des kontralateralen Kortex enden die kallosalen Fasern hauptsächlich in den Kortexschichten IV, III und II (Jones et al. 1979, Killackey et al. 1983).

Auf der Grundlage einer Arbeit von Ferbert und Mitarbeitern können beim Menschen die motorischen Balkenfasern einer neurophysiologischen Untersuchung zugänglich gemacht werden (Ferbart et al. 1992, Meyer et al. 1995). Durch eine fokale TMS des Handrepräsentationsgebietes des motorischen Kortex werden neben kortikospinalen Neuronen auch *kallosal projizierende Neurone* erregt, die sekundär im kontralateralen motorischen Kortex inhibitorische Interneurone aktivieren, welche wiederum kortikospinale Neurone hemmen (*transkallosale Inhibition*, TI).

Bei der zuerst von Ferbert et al. (1992) angewandten Doppelreiztechnik wird ein konditionierender Reiz über einem motorischen Kortex und im Abstand von 5-30 ms ein Testreiz über dem kontralateralen Motorcortex appliziert. Eine deutliche Amplitudenreduktion der durch den Testreiz ausgelösten deszendierenden Impulssalve (I-Wellen) und der Handmuskelantwort wird bei Interstimulusintervallen von durchschnittlich 10 ms beobachtet (Ferbart et al. 1992, Di Lazzaro et al. 1999b). Ein einfacher durchzuführendes und in der Routinediagnostik anwendbares Paradigma stellt die

Untersuchung der Hemmung der EMG-Aktivität in tonisch vorinnervierten Handmuskeln ipsilateral zur gereizten Hemisphäre dar (sogenannte "*ipsilaterale silent period*") (Ferber et al. 1992; Meyer et al. 1995). Diese Inhibition beginnt 10 – 20 ms nach der Gesamtlatenzzeit kortikal ausgelöster Muskelantworten (kallosale Leitungszeit) und dauert durchschnittlich 25 ms an (Meyer & Röricht 1996; Meyer et al. 1998a) (Abb. 2.4). Kartierungsexperimente des Hand-repräsentationsgebietes ergaben einen identischen Reizort zur Auslösung kortikospinal erregender und transkallosal vermittelter hemmender Reizeffekte, jedoch liegt die Reizschwelle für die interhemisphärische Inhibition über der Schwelle zur Auslösung exzitatorischer Muskelantworten (Meyer & Röricht 1996). Die Dauer der transkallosalen Inhibition ist im Gegensatz zur kortikospinal vermittelten PI weitgehend unabhängig von der reizstärkeunabhängig (Meyer et al. 1995). Untersuchungen an Patienten mit Agenesie des Corpus callosum (Meyer et al. 1995) sowie Untersuchungen zum hemmenden Einfluß der TI auf die Generierung später I-Wellen im kontralateralen motorischen Kortex (Di Lazzaro et al. 1999b) haben starke Hinweise dafür ergeben, daß die Inhibition über interhemisphärische Verbindungen im Corpus callosum und nicht über ipsilaterale Bahnsysteme oder subcorticale Verbindungen vermittelt wird (Gerloff et al. 1998). Topographische Untersuchungen zur interhemisphärischen Inhibition an Patienten mit partiellen Callosotomien ergaben, daß die Inhibition über Fasern im Truncus des Balkens bzw. bei einer anteroposterioren Segmentierung des Balkens in 5 Teile hauptsächlich über Fasern im hinteren dritten und vorderen vierten Segment vermittelt wird (Meyer et al. 1998a). Basierend auf Berechnungen zur kallosalen Leitgeschwindigkeit (ca. 7-14 m/s) wird angenommen, daß es sich hierbei um Balkenfasern mit einem Durchmesser von 2–5 µm handelt (Meyer et al. 1998a, 1998b). Diese Fasern gehören zu den Balkenfasern mit dem größten Durchmesser (Aboitiz et al. 1992). Der Anteil solcher Fasern an den im Truncus verlaufenden Balkenfasern liegt unter 5% (Tomasch 1954).

Die interindividuelle Variabilität der Latenz und Dauer der transkallosalen Inhibition ist gering, so daß auch individuelle Messungen sinnvoll bewertet werden können (Röricht et al. 1997a, Boroojerdi et al. 1998, Niehaus et al. 2001a). In ersten klinischen Studien wurden anhand der TI Störungen der kallosalen Leitfunktion bei Patienten mit Schädigungen des Balkens und der Balkenstrahlung infolge einer Kontusion, Encephalomyelitis disseminata oder eines Hydrozephalus internus nachgewiesen (Meyer et al. 1995, Röricht et al. 1998, Höppner et al. 1999, Schmierer et al. 2000). Hierbei zeigte sich häufiger eine pathologische Verlängerung der TI-Dauer als der TI-Latenz. Die Verlängerung der TI-Dauer wurde durch eine vermehrte Dispersion der transkallosalen Reizleitung bei den Patienten erklärt (Meyer et al. 1999).

Bei gesunden, adulten Versuchspersonen ist eine kallosal vermittelte Hemmung tonischer Willkürinnervation stets in den Handmuskeln ipsilateral zur transkraniell gereizten Hemisphäre nachweisbar (Heinen et al. 1998, Kühn et al. 2000). Eine über den Balken vermittelte Hemmung liegt möglicherweise auch der kürzlich bei Fingerbewegungen einer Hand in der fMRT beobachteten "Deaktivierung" des ipsilateralen sensomotorischen Kortex zugrunde (Allison et al. 2000, Nirkko et al. 2001). Die transkallosale Inhibition zwischen beiden Motorcortices ist wahrscheinlich von funktioneller Bedeutung für die Durchführung schneller beidhändig koordinierter bimanueller Bewegungen (Geffen et al. 1994). Patienten mit Truncusläsionen und fehlender TI zeigen Störungen des interhemisphärischen sensomotorischen Transfers und bei der Durchführung rascher und komplexer bimanueller Bewegungen (Kreuter et al. 1972, Meyer et al. 1998a)

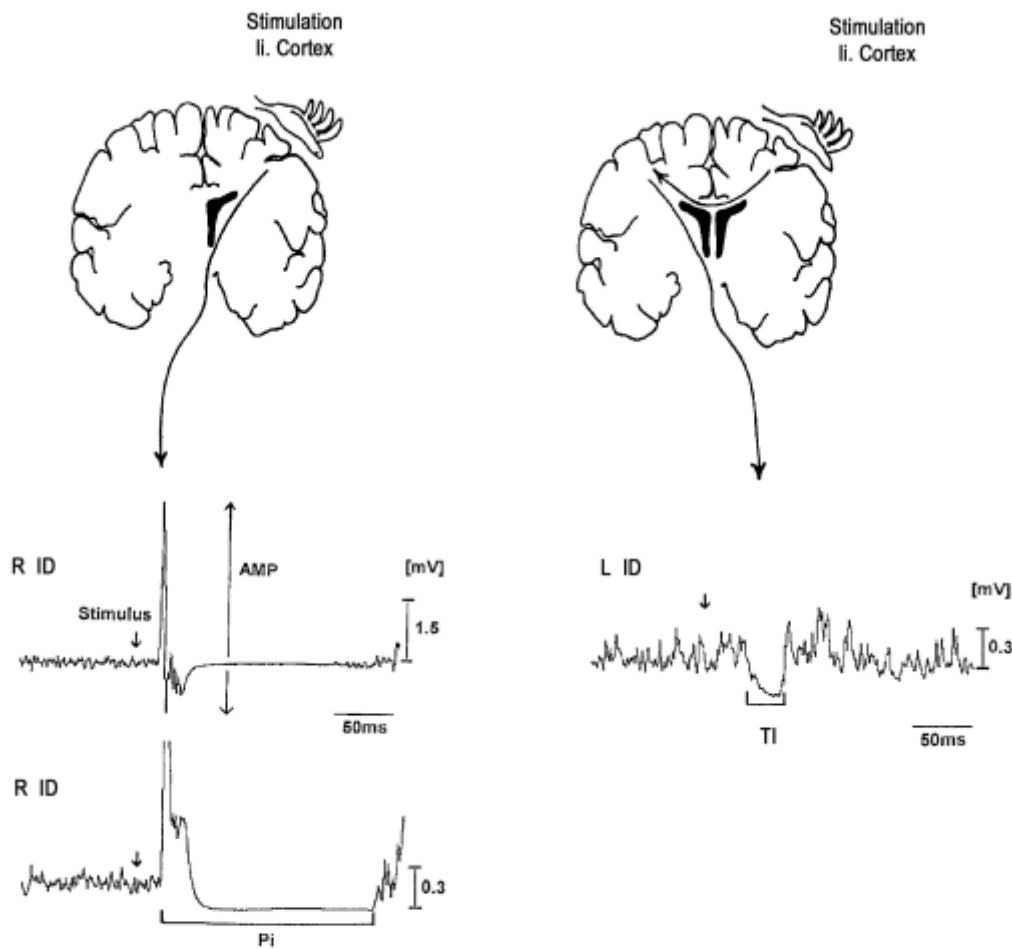


Abb. 2.4. Zugang zur Funktion von unterschiedlichen neuronalen Systemen des primären motorischen Kortex mit der TMS: Exemplarische Darstellung von kortikospinal (links) und transkallosal (rechts) vermittelten Reizeffekten bei einem gesunden Probanden. Eine Reizung des linken motorischen Kortex führt im rechten M. interosseus dorsalis I (R ID) zu einer exzitatorischen EMG-Antwort (Aktivierung kortikospinaler Neurone), die von einer lang andauernden Hemmung tonischer EMG-Aktivität gefolgt wird (postexzitatorische Inhibition, PI) und im linken M. interosseus dorsalis I (L ID) zu einer kurzzeitigen Hemmung der EMG-Aktivität (transkallosale Inhibition, TI, als Ausdruck einer Hemmung des anderen motorischen Kortex). Darstellung von gemittelten (N=20) (Registrierung links oben) sowie gemittelten und rektifizierten EMG-Signalen (übrige Registrierungen).

C) Exzitabilität des motorischen Kortex

Über unterschiedliche Reizeffekte der TMS besteht ein nicht-invasiver Zugang zur Funktion verschiedener Populationen exzitatorischer und inhibitorischer kortikaler Neurone. Hierbei werden folgende Parameter zur Untersuchung der Exzitabilität des motorischen Kortex genutzt:

- Reizschwelle zur Auslösung kortikospinal vermittelter exzitatorischer Muskelantworten (syn. motorische Reizschwelle; motor threshold - MT) und Antwortamplitude bei der TMS mit Einzelreizen
- Postexzitatorische Inhibition tonischer EMG-Aktivität in kontralateralen Muskeln (PI, syn. "silent period") nach transkranieller Reizapplikation
- Intrakortikale Inhibition und Fazilitierung bei transkranieller Doppelreizapplikation

Die *motorische Reizschwelle* ist definiert als diejenige Reizstärke, bei der in wenigstens der Hälfte der Stimulationen eine Muskelantwort mit einer Amplitude von mindestens 0.05 mV auftritt (Rossini et al. 1994). Die Reizschwellen gesunder Versuchspersonen weisen eine hohe interindividuelle Variabilität auf, aber zeigen intraindividuell bei wiederholten Messungen sehr geringe Schwankungen mit nur einer kleinen interhemisphärischen Differenz (Triggs et al. 1994, Cincinelli et al. 1997, Mills & Nithi 1997).

Neuropharmakologische Studien konnten den Einfluß membrangebundener Mechanismen auf die motorischen Reizschwellen zeigen (Ziemann et al. 1995, 1996a). Die Reizschwelle steigt nach Gabe von Antikonvulsiva wie Carbamazepin, Phenytoin und Lamotrigin mit einer blockierenden Wirkung auf spannungsabhängige Natrium- und Calcium-Kanäle an (Mavrouidakis et al. 1994, Chen et al. 1997b, Ziemann et al. 1996a, Manganotti et al. 1999). Keine Änderung der Reizschwelle wurde hingegen nach Gabe von neurotransmitter-modulierenden Substanzen wie z.B. Benzodiazepinen, Vigabatrin oder Ethanol beobachtet (Ziemann et al. 1995, 1996a; Inghilleri et al. 1996, Di Lazzaro et al. 2000).

Die *postexzitatorische Inhibition* (PI; syn. "silent period") stellt eine über 100 ms oder länger andauernde Hemmung tonischer Willküraktivität unmittelbar im Anschluß an eine transkraniell ausgelöste exzitatorische Antwort in kontralateralen Muskeln dar (Amassian 1990; Giesen et al. 1994). Bei niedrigen Reizstärken kann eine Hemmung der tonischen EMG-Aktivität in kontralateralen Muskeln (kontralaterale Silent Period) auch ohne vorangehende exzitatorische Muskelantwort auftreten (Triggs et al. 1993, Davey et al. 1994). Die Dauer der PI hängt von der Reizstärke ab, aber nur in geringem

Ausmaß vom Grad der Vorinnervation (Cantello et al. 1992, Triggs et al. 1992, Inghilleri et al. 1993, Wilson et al. 1993, Classen & Benecke 1995). Die PI ist überwiegend Folge einer Aktivierung hemmender kortikaler Mechanismen, während spinale Hemmechanismen nur von untergeordneter Bedeutung und an der späten Phase der PI nicht mehr beteiligt sind (Fuhr et al. 1991, Cantello et al. 1992, Roick et al. 1993, Uncini et al. 1993, Wilson et al. 1993, Ziemann et al. 1993, Brasil-Neto et al. 1995, Meyer et al. 2001). Die PI soll im primären motorischen Kortex generiert werden und dementsprechend bei Läsionen in diesem Kortexareal verkürzt und bei außerhalb des primären motorischen Kortex gelegenen Hemisphärenläsionen verlängert sein (Roick et al. 1993, von Giesen et al. 1994, Classen et al. 1997). Diese Befunde werden damit erklärt, daß die PI Ausdruck einer rekurrenten Hemmung kortikospinaler Neurone ist, die von thalamo-kortikalen und kortiko-kortikalen Afferenzen moduliert wird (Abb. 2.5).

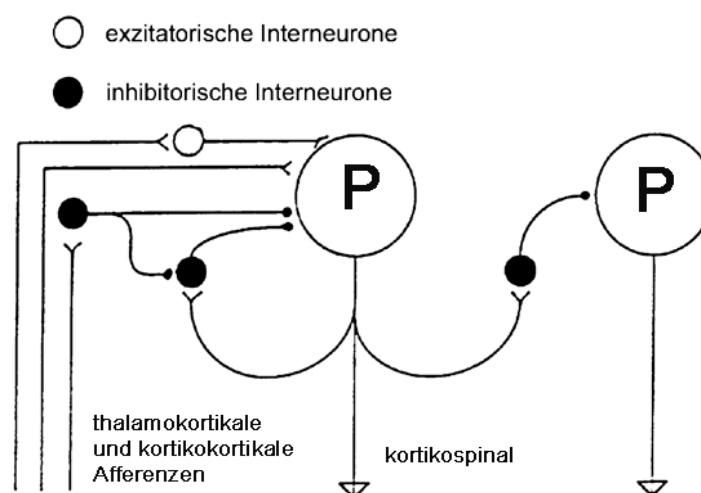


Abb. 2.5. Modellhafte Darstellung der kortikalen Mechanismen der postexzitatorischen Inhibition. Die Exzitation einer Pyramidenzelle (P) führt über Axonkollateralen zur Erregung von Interneuronen mit hemmendem Einfluß auf die Pyramidenzellen. Eine Modulation der Aktivität der Interneurone erfolgt über thalamo-kortikale und kortiko-kortikale Afferenzen.

Eine wesentliche Rolle bei der Generierung der PI wird GABA-ergen kortikalen Interneuronen zugeschrieben, die einen hemmenden Einfluß auf die Pyramidenzellen ausüben (Hallet 1995). In Analogie zu tierexperimentellen Befunden soll die Spätphase dieses Effektes überwiegend durch eine Aktivierung postsynaptischer GABA-B Rezeptoren vermittelt werden (McCormik et al. 1992, Roick et al. 1993, Werhahn et al.

1999). Medikamentenstudien an gesunden Versuchspersonen ergaben eine dosisabhängige Verlängerung der PI-Dauer nach Hemmung der Wiederaufnahme von GABA durch Tiagabin, während die durch periphere elektrische Nervenreizung ausgelöste Silent Period nicht in ihrer Dauer beeinflusst wurde (Werhahn et al. 1999). Eine deutliche Verlängerung der PI zeigte sich auch nach intrathekaler Gabe des GABA-B Rezeptoragonisten Baclofen (Siebner et al. 1998). Andere neuropharmakologische Studien ergaben jedoch, daß nicht alle GABA-ergen Substanzen zu einer Verstärkung der postexzitatorischen Inhibition führen (Ziemann et al. 1995, 1996a; Mavrouidakis et al. 1997, Ziemann et al. 1998b). Auf den zusätzlichen Einfluß des dopaminergen Systems und eines modulierenden Effektes von Änderungen neuronaler Aktivität in den Basalganglien auf die postexzitatorische Inhibition weisen Untersuchungen von Patienten mit M. Parkinson hin. Nach Gabe von L-Dopa nahm die Dauer der PI signifikant zu (Priori et al. 1994, Ridding et al. 1995, Nakashima et al. 1995, Young et al. 1997). Nach stereotaktischer Pallidotomie bei Parkinsonpatienten ist eine deutliche Verlängerung der PI zu beobachten, die vermutlich durch eine Aktivierung kortikaler hemmender Interneurone via thalamo-kortikaler Affenzen hervorgerufen wird (Young et al. 1997). Die PI ist auch via kallosaler Affenzen modulierbar. So kann die transkranielle Applikation eines konditionierenden Reizes die durch einen 10 bis 20 ms später erfolgenden Testreiz über dem kontralateralen Motorkortex hervorgerufene PI signifikant verkürzen (Schnitzler et al. 1996).

Zur Untersuchung der *intrakortikalen Inhibition* und *Fazilitierung* wird eine Doppel-Reiztechnik angewandt, bei der ein unterschwelliger erster Reiz (sog. konditionierender Reiz) und im Abstand von 1 bis 20 ms ein überschwelliger zweiter Reiz (Testreiz) über dem motorischen Kortex appliziert wird (Kujirai et al. 1993). Durch den konditionierenden Reiz wird eine Inhibition des Testreizes bei kurzen Interstimulusintervallen (ISI: < 5 ms) und eine Fazilitierung bei längeren Intervallen (ISI: 7 - 20 ms) hervorgerufen (Kujirai et al. 1993, Wassermann et al. 1996b, Ziemann et al. 1996c, Nakamura et al. 1997) (Abb. 2.6). Die Stimulusintensität des konditionierenden Reiz liegt unterhalb der motorischen Reizschwelle, so daß keine Aktivierung kortikospinaler oder spinaler Neurone auftritt wie mittels verschiedener elektrophysiologischer Techniken gezeigt werden konnte (Kujirai et al. 1993, Di Lazzaro et al. 1998). Der Effekt des konditionierenden Reizes auf das Antwortpotential soll daher rein kortikalen Ursprung bzw. ausschließlich Folge einer Aktivierung intrakortikaler Mechanismen sein (Kujirai et al. 1993). Durch neuropharmakologische Studien an gesunden Versuchspersonen konnten die an der intrakortikalen Inhibition und Fazilitierung beteiligten neuronalen Mechanismen und Transmitter näher charakterisiert werden. Die Gabe von GABA-A Rezeptor-

Agonisten führt zu einer verstärkten Inhibition und Suppression der intrakortikalen Fazilitierung (Ziemann 1996a, 1996b; Di Lazzaro et al. 2000). Durch Glutamat-Antagonisten wird ebenfalls die intrakortikale Inhibition verstärkt und die Fazilitierung gedämpft (Liepert et al. 1997, Ziemann et al. 1998a). Nach Gabe von Dopamin-antagonisten tritt eine Abschwächung der Inhibition und Verstärkung der Fazilitierung auf (Ziemann 1996c, 1997a). Hingegen wird durch Medikamente mit Wirkung auf spannungsabhängige Natriumkanäle keine signifikante Änderung der Hemmung und Fazilitierung hervorgerufen (Ziemann et al. 1996b, Chen et al. 1997b).

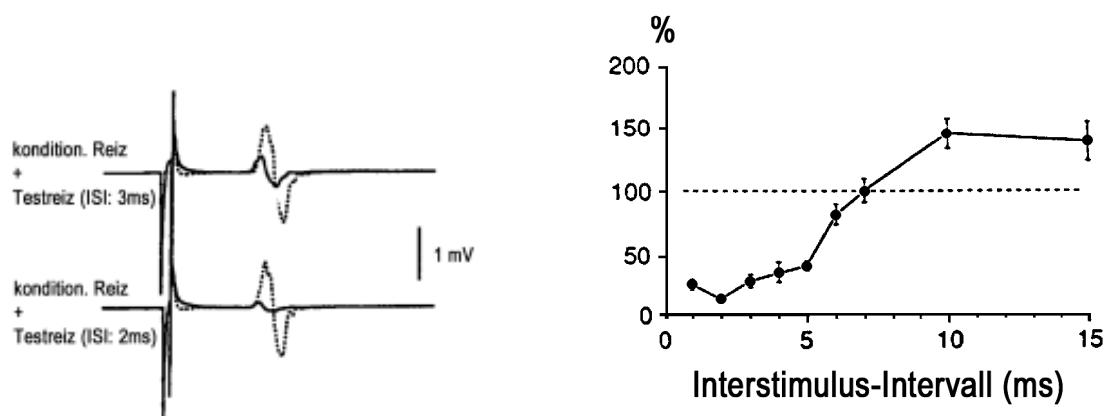


Abb. 2.6. Transkranielle magnetische Doppelstimulation (mod. Abbildungen nach Kujirai et al. 1993). EMG-Registrierung der Handmuskelantworten (links) nach Applikation des Testreizes allein (gestrichelte Linie). Reduktion der Antwortamplitude bei Doppelstimulation (durchgezogene Linie) mit einem Interstimulus-Intervall (ISI) von 2 und 3 ms. Darstellung der intrakortikalen Inhibition und Fazilitierung (rechts): Reduktion bzw. Zunahme der Antwortamplitude (in % der Antwortamplitude auf den Testreiz allein) in Abhängigkeit vom ISI. Mittelwert und Standardfehler der Meßergebnisse von 10 gesunden Versuchspersonen.

Eine verminderte oder fehlende intrakortikale Inhibition ist ein unspezifischer Befund einer Vielzahl von neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen, während Störungen der intrakortikalen Fazilitierung seltener auftreten (Fong et al. 1993, Ridding et al. 1995, Terao et al. 1995, Beradelli et al. 1996, Brown et al. 1996, Abbruzzese et al. 1997, Liepert et al. 1998b, Ziemann et al. 1997b, Liepert et al. 2001, Werhahn et al. 2000). Experimente zur intrakortikalen Inhibition und Fazilitierung mit unterschiedlichen

Reizschwellen und Intensitäten des konditionierenden Reizes ergaben, daß beide Phänomene möglicherweise Ausdruck einer Aktivierung unabhängiger hemmender und erregender kortikaler Mechanismen sind (Chen et al. 1998). Die neuropharmakologischen Daten weisen aber daraufhin, daß die exzitatorischen Regelkreise zumindest unter einer starken inhibitorischen Kontrolle stehen.

Sicherheitsaspekte und Kontraindikationen

Die TMS mit Einzelreizen ist bei Beachtung der Ausschlußkriterien (intrakranielle Metallteile oder magnetisierbare Implantate; Cochleaimplantate oder andere implantierte Geräte in unmittelbarer Nähe des Reizortes, Herzschrittmacher, instabile Frakturen) ein sicheres Untersuchungsverfahren. Theoretisch könnten durch die TMS eine direkte elektrische, thermische oder magnetische Gewebsschädigung hervorgerufen werden. Die bei der Stimulation übertragenen Energiemengen und im Gewebe induzierten Ladungen sind gering und liegen weit unterhalb der kritischen Grenzen für eine Gewebeschädigung (Agnew & McCreery 1987, Barker et al. 1990, McCreery et al. 1990). Untersuchungen zu etwaigen strukturellen Gewebeveränderungen nach TMS mit Einzel- und Serienreizen ergaben keinen Anhalt für stimulationsbedingte Läsionen (Sgro et al. 1991, Counter et al. 1993, Gates et al. 1992, Niehaus et al. 2000a).

Beeinflussung von Körperfunktionen

Bei Entladung der Magnetspule können Schalldruckspitzen von über 110 dB auftreten, die jedoch zu keiner bleibenden Veränderung der Hörschwelle beim Menschen führen (Pascual-Leone et al. 1992). Elektroenzephalographische Studien (Cohen & Hallet 1987) und Untersuchungen zur zerebralen Hämodynamik (Dressler et al. 1990, Sander et al. 1995, Niehaus et al. 1999b), stimulationsbedingter Aktivierung des autonomen Nervensystems (Niehaus et al. 1998a, Niehaus et al. 1999a) und Beeinflussung höherer Hirnfunktionen ergaben keinen Hinweis auf potentiell schädliche Effekte einer TMS (Levy et al. 1990, Bridgers 1991).

Im Gegensatz zur Applikation von Serienreizen ist der etwaige epileptogene Effekt einer TMS mit Einzelreizen vernachlässigbar gering (Wassermann et al. 1998). Es liegen nur wenige Fallberichte über das Auftreten epileptischer Anfälle nach TMS mit Einzelreizen bei Patienten mit einer Epilepsie oder Schlaganfall vor (Hömborg & Netz 1989, Hufnagel et al. 1990, Kandler 1990, Tassinari et al. 1990, Fauth et al. 1992). Der kausale Zusammenhang ist bis auf zwei Ausnahmen aufgrund der zeitlichen Latenz zwischen TMS und Anfall fraglich (Kandler 1990, Fauth et al. 1992). Zusammenfassend ergaben die bisherigen Studien keinen Hinweis auf Anwendungsrisiken der TMS mit Einzel-

oder Doppelreizen.

2.2 TMS bei ischämischen Hirninfarkten

Bislang ist die TMS bei Patienten mit Schlaganfällen überwiegend genutzt worden, um den *Funktionszustand des kortikospinalen Systems* anhand von Veränderungen transkraniell ausgelöster Muskelantworten zu erfassen und hieraus Indikatoren für eine Restitution motorischer Funktionen abzuleiten. Es wurde eine herabgesetzte Erregbarkeit des kortikospinalen Systems gefunden, die sich in erhöhten Reizschwellen (Catano et al. 1996, 1997a, Traversa et al. 1998, Byrnes et al. 1999, Di Lazzaro et al. 1999) und amplitudenreduzierten Antworten widerspiegelte (Tsai et al. 1992, Heald et al. 1993a, Rapisrada et al. 1996, D'Olhaberriage et al. 1997, Traversa et al. 1997, Traversa et al. 1998, Vang et al. 1999a). Bei bis zu 50% der Patienten mit einem akuten ischämischen Infarkt waren bei transkranieller Stimulation der betroffenen Hemisphäre keine Muskelantworten auszulösen (Beradelli et al. 1991, Uozumi et al. 1991, Tsai et al. 1992, Heald et al. 1993a, Péréon et al. 1995, Escudero et al. 1998, Vang et al. 1999a). Bei erhaltenen Muskelantworten waren die zentralen motorischen Leitungszeiten häufig normal oder nur gering verlängert (Uozumi et al. 1991, Heald et al. 1993a, Catano et al. 1996, Liepert et al. 2000c), was möglicherweise Ausdruck einer ungestörten Leitfunktion der erhaltenen kortikospinalen Neurone ist (Heald et al. 1993b).

Es fand sich ein enger Zusammenhang zwischen TMS-Befunden und dem Grad der motorischen Funktionseinschränkung. So wiesen Patienten mit fehlenden Handmuskelantworten eine schwerere motorische Beeinträchtigung auf als Patienten mit gering amplitudengeminderten oder normwertigen Muskelantworten (Hömborg et al. 1991, Tsai et al. 1992, Arac et al. 1994, Byrnes et al. 1999). Über einen Zusammenhang zwischen Infarktlokalisierung und Antwortparameter berichteten D'Olhaberriage und Mitarbeiter (1997). Bei kortikalen Läsionen wurden kleinere Antwortamplituden und längere zentrale motorischen Leitungszeiten gemessen als bei subkortikalen Läsionen. Zudem waren häufiger bei kortikalen als bei subkortikalen Infarkten keine Muskelantworten auslösbar (Arac et al. 1994, D'Olhaberriage et al. 1997). Dies wurde u.a. als Ausdruck einer fehlenden transsynaptischen Aktivierbarkeit kortikospinaler Neurone bei kortikalen Läsionen gewertet.

Verlaufsuntersuchungen zur Reizschwelle der betroffenen Hemisphäre ergaben, daß sich initial erhöhte Reizschwellen meist innerhalb der ersten Monate nach dem Infarkt wieder verringern (Heald et al. 1993a, Heald et al. 1993b, Catano et al. 1996). Hinsichtlich der exzitatorischen Antwortparameter beobachteten Heald und Mitarbeiter (1993a) fünf unterschiedliche Muster einer Befundänderung: 1) initial und im Verlauf fehlende Antworten 2) initial fehlende und wenige Tage nach dem Infarkt wieder auslösbare Antworten 3) initial fehlende, später mit verlängerter Latenz auslösbare

Antworten 4) initial und im Verlauf mit verlängerter Latenz auslösbare Antworten 5) initial und im Verlauf auslösbare Antworten mit normwertigen Latenzen. Das Wiederauftreten von Muskelantworten und die Normalisierung der zentralen motorischen Leitungszeiten korrelierte eng mit der Muskelkraft und funktionellen Erholung (Heald et al. 1993a,1993b; Turton et al. 1996).

Die bisherigen Studien ergaben jedoch keinen Aufschluß über die an den Befundänderungen in der Frühphase beteiligten Mechanismen. Den potenziellen Einfluß einer Reperfusion ischämischer Infarkte auf die transkranielle Auslösbarkeit und Latenz von Handmuskelantworten zeigten erstmals Vang und Mitarbeiter (1999b). Wenn innerhalb von 24 Stunden die Rekanalisation eines Verschlusses der A. cerebri media erfolgte, waren signifikant häufiger Muskelantworten durch eine TMS der betroffenen Hemisphäre auslösbar als bei einer späteren oder fehlenden Rekanalisation. Eine Normalisierung der zentralen motorischen Leitungszeiten nach der Rekanalisation wurde insbesondere bei Patienten ohne suffiziente leptomeningeale Kollateralen beobachtet.

Im chronischen Infarktstadium wurden nach neurorehabilitativen Maßnahmen Änderungen der Antwortamplituden und der Auslösbarkeit von Handmuskelantworten nach transkranieller Reizung der betroffenen und auch der nicht-betroffenen Hemisphäre gefunden (Cicinelli et al. 1997; Traversa et al. 1998, 2000). So nahm bei Patienten mit einer guten Funktionserholung die Amplitude der Muskelantworten in der nicht-betroffenen Hand ab und in der betroffenen Hand zu (Traversa et al. 1998). Diese als "Balancing" bezeichnete Angleichung der interhemisphäriellen Differenz der Antwortamplituden wird als Ausdruck eines Umorganisationsprozesses gewertet, bei dem durch kompensatorische Steigerung der Exzitabilität der betroffenen Hemisphäre über kallosale Projektionen die nicht-betroffene Hemisphäre vermehrt inhibiert würde (Cicinelli et al. 1997, Traversa et al. 1998).

Die Untersuchungen zur Hemmung tonischer Willkürinnervation in kontralateralen Muskeln (*postexzitatorische Inhibition*) durch TMS ergaben widersprüchliche und in ihrer funktionellen Bedeutung unklare Befunde (Haug & Kukowski 1994; Braune & Fritz 1995, Catano et al. 1997a,1997b). Bei einzelnen Schlaganfallpatienten wurde eine verkürzte PI (Uozumi et al. 1991, Braune & Fritz 1995, Cruz-Martinez et al. 1998), bei der Mehrzahl aber eine Verlängerung der PI-Dauer auf der betroffenen Seite gefunden (Kukowski & Haug, 1992, Haug & Kukowski 1994, Braune & Fritz 1995, Braune & Fritz 1996, Cicinelli et al. 1997, Ahonen et al. 1998). Die Ursachen für diese Befunddivergenzen bei Schlaganfallpatienten sind unklar. Untersuchungen der Arbeitsgruppe um Benecke ergaben, daß die PI-Dauer wesentlich von der Läsionslokalisation beeinflusst wird. Bei

isolierten ischämischen Läsionen im primären motorischen Kortex fand sich eine Verkürzung der postexzitatorischen Inhibition (Schnitzler & Benecke 1994, von Giessen et al. 1994) und bei Läsionen außerhalb des motorischen Kortex eine Verlängerung der PI-Dauer (von Giessen et al. 1994, Classen et al. 1997). Der Ausfall bzw. die Verkürzung der PI wird durch eine Schädigung der inhibitorischen Interneurone im primären motorischen Kortex erklärt (Schnitzler & Benecke 1994, von Giessen et al. 1994). Die Verlängerung der PI-Dauer bei Infarkten außerhalb des Motorkortex soll Ausdruck einer Überfunktion kortikaler inhibitorischer Mechanismen sein, bedingt durch den Ausfall hemmender thalamo-corticaler oder cortico-corticaler Afferenzen (von Giessen et al. 1994, Classen et al. 1997). Daß eine deutliche Verlängerung der PI-Dauer bei Schlaganfallpatienten mit einer gestörter Bewegungsinitiierung, motorischem "Neglect" und einer Störung der Kontrolle tonischer Muskelkontraktion und von Fingerbewegungen einhergeht, konnten Classen und Mitarbeiter (1997) zeigen.

Die Beurteilung der postexzitatorischen Inhibition wird durch die hohe interindividuelle Variabilität der PI-Dauer erschwert und eine Abgrenzung gegenüber pathologischen Veränderungen ist häufig nur im Gruppenvergleich möglich. Es wird daher zur Beurteilung der PI die Berechnung der Seitendifferenzen der PI-Dauer oder einer PI-Ratio empfohlen (Braune & Fritz 1995, Byrnes et al. 2001). Gegenüber gesunden Probanden wurden bei Schlaganfallpatienten häufiger deutliche Seitendifferenzen der PI-Dauer gefunden. Pathologische Seitendifferenzen der PI-Dauer sind auch bei Patienten mit transitorisch ischämischen Attacken beschrieben worden (Braune & Fritz 1995) bzw. bei Patienten mit vollständig rückgebildeten Paresen und regelrecht auslösbaaren exzitatorischen Muskelantworten (Ahonen et al. 1998). Diese Untersuchungsergebnisse weisen darauf hin, daß mit der PI möglicherweise eine selektive Schädigung kortikaler inhibitorischer Mechanismen bei zerebralen Ischämien nachweisbar ist.

Zahlreiche Untersuchungen belegen die *prognostische Bedeutung* der TMS-Befunde in der Akutphase des Infarktes für die Restitution motorischer Funktionen (Heald et al. 1993b, Péréon et al. 1995, Rapisarda et al. 1996, Timmerhus et al. 1996, Turton et al. 1996, D'Olhaberriage et al. 1997, Escudero et al. 1998, Cruz-Martinez et al. 1999, Feys et al. 2000). Als positive Indikatoren für eine Funktionserholung bei einer Plegie (A) oder Parese (B) der Hand werden folgende kortikospinal vermittelte Reizeffekte einer TMS der betroffenen Hemisphäre gewertet:

Auslösbarkeit von Muskelantworten A) mit einer Amplitude $>5\%$ der Antwortamplitude nach peripherer Nervenstimulation am 1. Tag (Rapisarda et al. 1996) oder B) mit

normwertiger Latenz in den ersten drei Tagen (Heald et al. 1993b, Di Lazzaro et al. 1999c, Vang et al. 1999a) bzw. ersten Woche (Péréon et al. 1995) nach dem Infarkt.

Wenn in der Frühphase des Infarktes trotz maximaler Reizintensität keine Muskelantworten ausgelöst werden können, so ist dies prognostisch ungünstig (Péréon et al. 1995, Escudero et al. 1998, Di Lazzaro et al. 1999c, Pennisi et al. 1999, Vang et al. 1999a, Trompetto et al. 2000). Bei Patienten mit initial fehlenden Handmuskelworten war zwei Wochen (Rapirsada et al. 1996) bzw. ein Jahr (Pennisi et al. 1999) nach dem Infarkt keine wesentliche Rückbildung der motorischen Funktionsstörung zu verzeichnen.

Möglicherweise sind auch Veränderungen der postexzitatorischen Inhibition bei Schlaganfallpatienten von prognostischer Bedeutung. Catano und Mitarbeiter untersuchten in der Akutphase nach einem Schlaganfall die PI-Dauer in Abhängigkeit vom Grad der tonischen Vorinnervation. Patienten mit gleichbleibender PI-Dauer zeigten nach 3 Monaten eine gute funktionelle Erholung. Eine Verkürzung der PI bei stärkerer Muskelkontraktion fand sich hingegen bei Patienten mit einer später schlechten Funktionserholung. (Catano et al. 1997b)

Transkallosal vermittelte Reizeffekte wurden von Boroojerdi et al. (1996) bei Patienten im Abstand von mehreren Tagen bis zu 4 Jahren nach einem Schlaganfall mit der transkraniellen Doppelpuls-Methode nach Ferbert et al. (1992) untersucht. Patienten mit isolierten subkortikalen Läsionen zeigten eine deutliche Inhibition bei einem ISI ab 7 ms, während bei Patienten mit kortikalen-subkortikalen Infarkten die Inhibition schwächer ausgeprägt war. Das Ausmaß der Inhibition unterschied sich jedoch nicht signifikant zwischen beiden Patientengruppen. Untersuchungen unter tonischer Vorinnervation ergaben, daß nach Stimulation der betroffenen Hemisphäre bei Patienten mit subkortikalen Läsionen (kaudal des Centrum ovale) eine Suppression tonischer EMG-Aktivität in den ipsilateralen Handmuskeln nachweisbar ist. Dies wurde als Ausdruck einer über den Balken vermittelten Hemmung des motorischen Kortex der nicht-betroffenen Hemisphäre gewertet. Bei Patienten mit kombinierten kortikalen-subkortikalen Infarkten ergab sich hinsichtlich der transkallosalen Inhibition kein einheitlicher Befund. Die Inhibition war bei der Mehrzahl der Patienten in ihrer Ausprägung vermindert und fehlte bei einzelnen Patienten völlig. Es wurde angenommen, daß bei den Patienten mit einer erhaltenen TI die ischämische Läsion überwiegend subkortikal lokalisiert sei und so nur in geringem Ausmaß kallosale Fasern schädigt.

Mit der transkraniellen Magnetstimulation und Kartierung kortikaler Reizeffekte sind in den vergangenen Jahren vermehrt Untersuchungen zu Reorganisationsprozessen nach

Schlaganfällen durchgeführt worden, die sich auf die *Umorganisation kortikaler motorischer Repräsentation* und den *Organisationszustand kortikospinaler Verbindungen* beziehen. Als Ausdruck von Umorganisationsprozessen in der betroffenen Hemisphäre wurde die Veränderung von "Karten" reizeffektiver Spulenpositionen beschrieben (Wassermann et al. 1996, Traversa et al. 1997, Rossini et al. 1998, Byrnes et al. 1999, Liepert et al. 2000a). Das Auftreten "ipsilateraler Antworten" wurde als Folge einer Rekrutierung präexistenter ipsi- bzw. bilateral projizierender kortikospinaler Verbindungen nach einem Schlaganfall gewertet (Palmer et al. 1992, Caramia et al. 1996, Turton et al. 1996, Netz et al. 1997, Trompetto et al. 2000). Es wurden transkranell auslösbare Antworten von geringer Amplitude sowohl in Handmuskeln als auch proximalen Armmuskeln ipsilateral zur gereizten Hemisphäre beobachtet. Die ipsilateralen Antworten wiesen im Vergleich zu kontralateral ausgelösten Antworten in homologen Muskeln meist eine Latenzverzögerung um mehrere Millisekunden auf, die als Ausdruck einer unterschiedlichen Leitfunktion ipsi- und kontralateraler kortikospinaler Verbindungen gewertet wurde (Turton et al. 1996). Die Interpretation der Studien wird dadurch erschwert, daß die TMS teils mit hohen Stimulusintensitäten und runden Spulen, die keine hemisphärenselektive Reizung erlauben, durchgeführt wurde. Auch sind die Untersuchungsergebnisse insofern unbefriedigend, als daß ipsilaterale Handmuskelerantworten nur während tonischer Muskelkontraktion auftraten (Netz et al. 1997) und möglicherweise nur einen Ausdruck einer Erregungssynchronisation vor der transkallosalen Inhibition darstellen. Die funktionelle Relevanz dieser Handmuskelerantworten ist noch ungeklärt und wird in einer der Arbeiten grundsätzlich bezweifelt (Palmer et al. 1993).

Erste Untersuchungen mit der TMS-Doppelreiztechnik zu *Änderungen der kortikalen Exzitabilität* nach einem Schlaganfall wurden von Liepert und Mitarbeitern (2000b,c) durchgeführt. Bei einer Patientengruppe mit unterschiedlich lokalisierten subkortikalen und kortikalen Infarkten wurde eine verminderte Inhibition bei Interstimulus-Intervallen von 2 bis 4 ms in der betroffenen Hemisphäre im Vergleich gegenüber der nicht-läsionellen Seite oder Probanden nachgewiesen (Liepert et al. 2000c). Die Untersuchung eines anderen Patientenkollektivs mit größeren Infarkten im Versorgungsgebiet der A. cerebri media ergab eine verminderte intrakortikale Inhibition und verstärkte Fazilitierung in der nicht-läsionellen Hemisphäre (Liepert et al. 2000b). Es bleibt Untersuchungen mit exakt definierten ischämischen Läsionen vorbehalten, die Fragen zu klären, inwieweit eine unterschiedliche Infarktlokalisation und Ausdehnung die Inhibition und Fazilitierung in der ipsi- und kontralateralen Hemisphäre beeinflusst und ob die als "Disinhibition" bezeichnete Veränderung der Exzitabilität durch eine

kortikale Läsion oder möglicherweise durch kompensatorische Mechanismen hervorgerufen wird.

3 Methoden

3.1 Transkranielle Magnetstimulation

3.1.1 Magnetstimulatoren und Reizspulen

Reizgeräte: Es wurden MAGSTIM 200 Stimulatoren (2 Tesla Version; Magstim Company Ltd, Dyfed, UK) eingesetzt, die einen monophasischen Magnetpuls mit einer Spitzenanstiegszeit von weniger als 110 μ s bei einer Gesamtpulsdauer <1 ms erzeugen. Die auftretenden maximalen magnetischen Flußdichten liegen je nach angeschlossenen Spulentyp (runde Spule, Doppelspule) im Bereich von 1,5 und 2.2 Tesla. Die verwendete Reizstärke wird in Prozent der maximalen Geräteleistung angegeben.

Zur transkraniellen magnetischen Doppelstimulation wurden zwei MAGSTIM 200 Stimulatoren genutzt, die über ein vom Gerätehersteller (Magstim Company Ltd, Dyfed, UK) angefertigtes Y-Kabel mit der Reizspule verbunden wurden. Beide Magnetstimulatoren wurden über einen PC und ein CED 1401 plus Interface (CED, Cambridge, UK) angesteuert. Die Generierung der Triggerimpulse mit jeweils unterschiedlichen Interstimulus-Intervallen erfolgte randomisiert durch ein Steuerprogramm (SigAvg; CED, Cambridge, UK).

Runde Standardspule: Die große runde Spule (Magstim Company Ltd, Dyfed, UK) besteht aus 19 Spulenwindungen, hat einen Außendurchmesser von 12 cm und einen Innendurchmesser von 5,5 cm. Die flachen Spulenseiten sind mit „A“ und „B“ gekennzeichnet. Die Richtung des im Kortex induzierten Stromes hängt von der dem Schädeldach aufliegenden Seite der Spule ab. Wird die Spule mit der Seite „A“ nach oben auf dem Schädeldach platziert, so fließt in der Aufsicht der Spulenstrom entgegen dem Uhrzeigersinn. Liegt die Spulenseite „B“ oben, fließt von oben beobachtet der Strom in der Spule im Uhrzeigersinn. Die Richtung des im Gewebe induzierten Strom ist der Spulenstromrichtung entgegengesetzt.

Fokale Doppelspule: Die achtförmige fokale Spule (Magstim Company Ltd, Dyfed, UK) besteht aus zwei Rundspulen mit jeweils 9 Spulenwindungen (äußerer Durchmesser einer Spulenhälfte: 8,5 cm). In der Doppelspule fließt der Strom der linken Halbspule im Uhrzeigersinn und in der rechten Halbspule entgegen dem Uhrzeigersinn. In der Spulenmitte fließt der Strom beider Teilspulen in gleicher (anterior-posteriorer) Richtung, sodaß hier der räumliche Gradient des elektischen Feldes am stärksten ausgeprägt ist.

3.1.2 EMG-Registrierungen

In allen TMS-Untersuchungen der vorliegenden Arbeit erfolgte die Ableitung der elektromyographischen Aktivität mit Oberflächenelektroden (Ableitoberfläche 7x4mm; Dantec, Skovlunde, Dänemark), die über dem Muskelbauch des M. interosseus dorsalis I und dessen Ansatz an der Grundphalanx des Dig. II platziert wurden. Die EMG-Signale wurden mit einem speziellen Vorverstärker verstärkt (technische Spezifikation des Verstärkersystems siehe Schmid et al. 1994) und gefiltert (Bandpaßfilter 50 Hz –2 kHz) und anschließend mit einem Analog-Digital-Wandler (Aufnahmefrequenz 5000/s pro Kanal; CED 1401 plus Interface) digitalisiert und mit dem SIGAVG-Datenaufnahmeprogramm (Version 6.37; Cambridge Electronic Design, Cambridge, UK) registriert.

3.1.3 Transkranielle Kortex- und transkutane Nervenwurzelstimulation

Zur standardisierten *Untersuchung zentraler und peripherer Leitungszeiten* wurde die Magnetstimulation mit der nicht-fokalen runden Reizspule durchgeführt. Zur Auslösung von Muskelantworten in der rechten Hand wurde die Spule mit der Spulenseite „A“ nach oben über dem Vertex platziert und zur linken Hemisphäre gekippt, so daß die mittleren Spulenwindungen über dem Handrepräsentationsgebiet des motorischen Kortex lagen. Zur präferentiellen Reizung des rechten motorischen Handrepräsentationsgebietes wurde die runde Spule mit der Spulenseite „B“ nach oben über dem Vertex platziert und zur rechten Hemisphäre gekippt (Hess et al. 1987, Meyer et al. 1991, Meyer & Bischoff 1992). Nach Aufsuchen des optimalen Reizortes erfolgte die TMS jeweils mit dem 1.3fachen der in Muskelruhe bestimmten Schwellenreizstärke. Gesamtlatenz und Amplitude von fünf unter leichter Vorinnervation (20 bis 30% der maximalen tonischen EMG-Aktivität) konsekutiv ausgelösten Antworten im M. interosseus dorsalis I wurden ausgewertet.

Zur transkutanen Nervenwurzelreizung wurde die mittleren Spulenwindungen der oberen Hälfte der runden Spule über dem Zwischenwirbelraum HWK7/BWK1 zentriert. Die Reize wurden mit der Spulenseite A und B nach appliziert und die Latenz der in Muskelruhe ausgelösten Antworten bestimmt.

3.1.4 Fokale transkranielle magnetische Kortexstimulation

Die durch eine TMS in kontralateralen Handmuskeln ausgelösten erregenden und hemmenden Reizeffekte sowie der über Balkenfasern vermittelten Inhibition in ipsilateralen Handmuskeln wurden mit folgender unter anderem von Meyer und Mitarbeitern (Meyer et al. 1995, Röricht et al. 1997b, Meyer et al. 1998a, Meyer et al. 1998b, Niehaus et al. 2001a) ausführlich beschriebenen Methode untersucht. Das Spulenzentrum der fokalen achtförmigen Spule wurde tangential über dem Handrepräsentations-

gebiet des motorischen Kortex platziert, welches im Mittel 6 cm lateral des Vertex und 1 cm rostral der präaurikularen Verbindungslinie liegt (Meyer & Röricht 1996). Aufgrund der Variabilität der Lage des Gyrus praecentralis wurde der optimale Reizort individuell reizschwellenorientiert bestimmt. Der Spulenhandgriff wurde nach hinten ausgerichtet, so daß der unterhalb des Spulenzentrum im Gewebe induzierte Strom in postero-anteriorer Richtung floß. Über jedem Motorcortex wurden 20-30 Reize mit 80% der gerätebedingten maximalen Reizstärke appliziert, während beiderseits der M. interosseus dorsalis I der Hand maximal tonisch vorinnerviert wurde. Um eine zentrale und periphere Ermüdung aufgrund der tonischen Kontraktion zu vermeiden, wurde nach je 5 bis 10 Reizen die Untersuchung für ein bis 1½ Minuten unterbrochen. Die EMG-Signale wurden zur Bestimmung der Latenzzeit und Amplitude exzitatorischer Muskelantworten gemittelt und zur Bestimmung der Dauer der postexzitatorischen Inhibition sowie Latenzzeit und Dauer der transkallosalen Inhibition rektifiziert und gemittelt (n=20 Registrierungen).

3.1.5 Antwortparameter

Es wurden folgende exzitatorische und inhibitorische Reizeffekte der TMS ausgewertet::

- *Reizschwellen* (in % der gerätebedingt maximalen Reizstärke): minimale Reizstärke zur Auslösung eines Muskel-Summenaktionspotentials (MSAP) mit einer Amplitude von mindestens 100 µV bei mehr als der Hälfte von 10 Reizen.
- *Latenzzeit* (ms): Die Gesamtlatenz kontralateraler MSAP wird als Intervall zwischen Kortexreiz und erster Auslenkung des Potentials aus der Grundlinie bestimmt. Zur Berechnung der zentralen motorischen Latenz (ZML) wird die periphere motorische Latenz (PML) von der Gesamtlatenz subtrahiert.
- *Amplitude* (mV): maximale negativ-positive Auslenkung des Potentials („peak-to-peak“ Amplitude) in gemittelten oder als „baseline-to-peak“ Amplitude in rektifizierten, gemittelten EMG-Registrierungen
- *Postexzitatorische Inhibition* (PI): Die Dauer der PI wird vom Beginn des der Hemmphase vorausgehenden Muskel-Summenaktionspotentials bis zum Ende der Hemmung (Überschreiten der mittleren EMG-Aktivität vor dem Reiz) bestimmt. Zur Erfassung relativer Seitenunterschiede wird eine Ratio aus der PI-Dauer der rechten und linken Hand bei Probanden bzw. der betroffenen und nicht-betroffenen Hand bei Patienten berechnet.
- *Transkallosale Inhibition* (TI): Beginn (Latenz) und Dauer der Hemmung tonischer EMG-Aktivität in Handmuskeln ipsilateral zu gereizten Hemisphäre.

3.1.6 Transkranielle magnetische Doppelstimulation

Zur Untersuchung der *intrakortikalen Inhibition* und *Fazilitierung* wurde die Doppelreiz-technik nach Kujirai et al. (1993) angewandt. Mit einer fokalen Reizspule, die über ein Y-Kabel mit zwei Magstim200 Stimulatoren (Magstim Company Ltd, Dyfed, UK) verbunden war, wurden über dem Handrepräsentationsgebiet des motorischen Kortex kurz aufeinander folgende Stimuli appliziert. Hierbei wird der erste Reiz als konditionierender Reiz bezeichnet, der zweite als Testreiz. Die Stärke für den Testreiz wurde so gewählt, daß kontralaterale Antworten mit einer Amplitude von etwa 1 mV auftraten, die Stärke des konditionierenden Reizes betrug das 0.9 fache der Reizschwelle für kontralaterale Muskelantworten unter leichter Muskelanspannung. Es wurden folgende Interstimulus-Intervalle untersucht: 1, 2, 3, 4, 5, 7, 10 und 15 ms. Hierbei wurden randomisiert für jedes ISI insgesamt 10 Doppelreize appliziert. Um die Auswirkungen des konditionierenden Reizes auf die Testreiz-Antworten zu quantifizieren wurde für jedes ISI eine MEP-Ratio berechnet. Die Amplituden der konditionierten Testreiz-Antworten werden hierbei in % von nicht konditionierten Testreiz-Antworten angegeben. Als ein Maß für die intrakortikale Inhibition werden für Gruppenvergleiche die Interstimulus-Intervalle 2, 3 und 4 ms zu einer $MEP\text{-Ratio}_{ISI2-4}$ zusammengefaßt. Das ISI von 1 ms wird, da hierbei möglicherweise auch Refraktärphänomene eine Rolle spielen, nicht in die Ratio einbezogen (Nakamura et al. 2000). Als ein Maß für die intrakortikale Fazilitierung werden die Interstimulus-Intervalle 7, 10 und 15 ms zu einer $MAP\text{-Ratio}_{ISI7-15}$ zusammengefaßt.

3.2 Normwerterhebung

Um die an Patienten erhobenen Befunde mit denen einer gesunden Kontrollgruppe vergleichen zu können, wurden Normalwerte für die kortikospinal und transkallosal vermittelten Reizeffekte der TMS erhoben. Für jeden Parameter wurden Mittelwert und Standardabweichung berechnet und eine Prüfung der Normalverteilung (Kolmogorow-Smirnow-Test; SPSS-Programm Version 10.0) durchgeführt. Die unteren und oberen Normwertgrenzen wurden unter der Voraussetzung einer Normalverteilung anhand des Mittelwertes und der 2½fachen Standardabweichung festgelegt. Dieser Normwertbereich, der in der Regel den Extremwerten des Streubereiches entspricht, hat sich in der diagnostischen Anwendung der TMS als besonders brauchbar erwiesen (Röricht et al. 1997b, Schmierer et al. 2000). Bei nicht normalverteilten Meßwerten wurde als obere Normwertgrenze die 95% Perzentile gewählt.

Es wurden 25 gesunde Probanden (13 Frauen, 12 Männer) im Alter von 30 bis 78 Jahren (mittleres Alter 51 Jahre) untersucht.

Ausschlußkriterien waren (gilt für alle TMS-Untersuchungen der vorliegenden Arbeit):

Implantierte Metallteile (wie Herzschrittmacher oder implantierte Medikamentenpumpen, Innenohrgehörprothese, Aluminium-Augenprothese, intrakranielle Gefäßclips)

- Einnahme zentral-wirksamer Medikamente (Antihistaminika, Benzodiazepine oder Antikonvulsiva) oder Drogen (incl. Alkohol)
- Schwangerschaft
- periphere Nervenläsion des N. ulnaris
- fehlende Einverständniserklärung

Die Teilnahme an der Studie war freiwillig. Die Studie war der hiesigen Ethikkommission zur Prüfung vorgelegt worden, die dem Studienvorhaben als ethisch vertretbar zustimmte (Votum vom 2.11.1998).

3.3 Untersuchungen bei hemisphärieller Perfusionsminderung („Ischämiemodell“)

3.3.1 Patienten

Die Auswirkungen einer hemisphäriellen Perfusionsminderung auf die exzitatorischen und inhibitorischen Reizeffekte der TMS des primär motorischen Kortex wurden bei Patienten mit einer hochgradigen Stenose oder einem Verschuß der A. carotis interna (ACI) untersucht. Die Rekrutierung der Patienten erfolgte im Zeitraum von November 1998 bis Oktober 2001. Von 151 Patienten mit einer hochgradigen Stenose oder einem Verschuß der A. carotis interna, die in der Neurologischen Klinik der Charité, Standort Virchow-Klinikum untersucht oder behandelt wurden, wurden 25 Patienten (fünf Frauen, 20 Männer) im Alter von 36 bis 77 Jahren (mittleres Alter: 56.1 Jahre) in die Studie aufgenommen. Bei den Patienten mußten folgende Ein- und Ausschlußkriterien erfüllt sein:

1. Nachweis einer *einseitigen* hochgradigen Stenose ($\geq 80\%$) oder Okklusion der A. carotis interna in der Duplexsonographie und der zerebralen Angiographie (DSA, MR-Angiographie).

Patienten mit einer kontralateralen ACI-Stenose ($>70\%$) wurden von der Untersuchung ausgeschlossen aufgrund der fehlenden Vergleichsmöglichkeit hinsichtlich intraindividuellder Seitenunterschiede der hämodynamischen Beeinträchtigung. Die Bestimmung des Stenosegrades erfolgte entsprechend der NASCET-Methode (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial; Fox 1993).

2. Ausschluß eines Territorialinfarktes und einer subkortikalen arteriosklerotischen Encephalopathie (SAE) in der kraniellen Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT).

Die bildgebenden Befunde waren von besonderer Bedeutung als Ein- bzw. Ausschlußkriterium, da nur Patienten mit unauffälliger zerebraler Bildgebung oder umschriebenen Grenzzonenischämien untersucht werden sollten. Patienten mit Läsionen des primär motorischen Kortex oder anderen kortikal/subkortikal lokalisierten ischämischen Läsionen thrombembolischer Genese (Territorialinfarkt) wurden nicht in die Studie eingeschlossen. Hierdurch sollte sichergestellt werden, daß in erster Linie die Einflüsse einer hemisphäriellen Minderperfusion und nicht die Auswirkungen einer Läsion des motorischen Kortex auf die exzitatorischen und inhibitorischen Reizeffekte der TMS erfaßt werden.

Die Abgrenzung thrombembolisch bedingter Infarkte von Grenzzonenischämien in der CCT erfolgte anhand der von Bogousslavsky & Regli (1986), Ringelstein et al. (1983, 1989) und Ringelstein & Weiller (1992) beschriebenen Kriterien. Die topographische Zuordnung der Läsionen zu den Grenzzonen der Versorgungsgebiete der Hirnbasisarterien wurde anhand standardisierter CT-Schnittbilder und Karten durchgeführt (Damasio 1983). Falls anhand des Läsionsmusters keine sichere Differenzierung zwischen thrombembolisch vs. hämodynamisch verursachter ischämischer Läsionen möglich war, wurden die Patienten von der Studie ausgeschlossen.

Computertomographische Darstellung und Definition von Grenzzoneninfarkten:

- Als „innere Grenzzoneninfarkte“, „internal borderzone“ oder „subcortical low-flow infarctions“ oder Endstrominfarkte wurden subkortikale Hypodensitäten an der Grenze der Versorgungsgebiete der tiefen perforierenden und oberflächlichen Arterien gewertet (Abb. 3.2). Diese paramedianen Marklagerhypodensitäten erfassen nicht die Basalganglien oder die Hirnrinde und können aufgrund ihrer Lokalisation gegenüber embolischen Infarkten und durch ihre nur unilaterale Manifestation gegenüber einer Leukoaraiosis abgegrenzt werden (Bladin & Chambers 1993, Kastrup et al. 1995, Mull et al. 1997, Ringelstein & Zunker 1998, Del Sette et al. 2000).
- Als „vorderer Grenzzoneninfarkt“ wurde eine umschriebene Hypodensität im Bereich der fronto-parietalen Grenzzone der A. cerebri anterior und media definiert, die parallel zur Mittellinie verläuft (Abb 3.1). Als „hinterer Grenzzoneninfarkt“ wird eine Hypodensität im Bereich der parieto-okzipitalen Grenzzone zwischen A. cerebri

media und posterior bzw. A. cerebri anterior und posterior bezeichnet.

Da durch die Variabilität der Versorgungsareale und Kollateralisierung (van der Zwan 1991, Ringelstein & Zunker 1998) jedoch die Abgrenzung hinterer Grenzzoneninfarkte gegenüber einem Territorialteilinfarkt in besonderer Weise erschwert ist, wurden keine Patienten mit isolierten parieto-okzipitalen Läsionen in die Studie einbezogen.

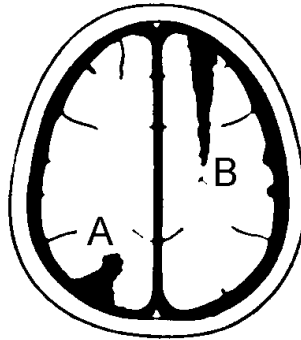


Abb. 3.1. Schematische Darstellung eines hinteren (A) und vorderen (B) Grenzzonen- oder Wasserscheideninfarktes in der axialen CT (mod. n. Ringelstein und Weiller 1992)

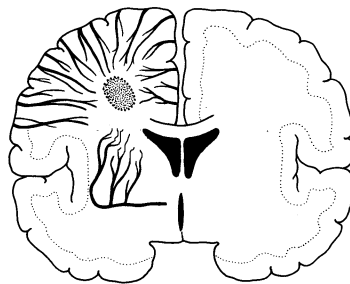


Abb. 3.2. Schematische Darstellung der Lokalisation eines inneren Grenzzonen- bzw. Endstrominfarktes im supraventrikulären Marklager (mod. n. Zülch 1985)

3.3.2 Klinische und elektrophysiologische Untersuchungen

Standardisierte Erhebung der Anamnese und des neurologischen Status (Beurteilung des Kraftgrades in Stufen von 0 bis 5 (Medical Research Council, 1943) unmittelbar vor Durchführung der TMS-Untersuchungen.

Folgende Magnetstimulationsverfahren wurden eingesetzt: Nicht-fokale transkranielle Kortex- und transkutane Nervenwurzelreizung, fokale transkranielle magnetische Kortexstimulation mit Einzelreizen und transkranielle magnetische Doppelstimulation

3.3.3 Untersuchung der zerebralen Hämodynamik und zerebrovaskulären Reservekapazität

Die extra- und transkranielle farbkodierte Duplexsonographie wurde mit einem SONOLINE Elegra Gerät (Siemens Medizintechnik, Erlangen, Deutschland) und zwei Breitbandschallköpfen (2,5 und 7,5 MHz) durchgeführt. Die dopplersonographische Stenosegraduierung und der Nachweis einer A. ophthalmica-Kollaterale bzw. einer intrakraniellen Kollateralisierung via A. communicans anterior oder posterior erfolgte entsprechend den in der Literatur angegebenen Kriterien (Schneider et al. 1988, Otis & Ringelstein 1992, Müller et al. 1995, Müller & Schimrigk 1996, Arning 1999).

Um die Auswirkungen der ACI-Stenosierung bzw. Okklusion der ACI auf die zerebrale Hämodynamik zu erfassen, wurden die Blutflußgeschwindigkeiten in den Hirnbasisarterien und die zerebrovaskulären Reservekapazität (CVR) seitengetrennt bestimmt. Zur Messung der zerebrovaskulären Reservekapazität wurde der Azetazolamid-Test eingesetzt (Widder 1999). Hierbei erfolgte ein bilaterales Monitoring der zerebralen Blutflußgeschwindigkeiten mit einem Pioneer 4040 - Ultraschallgerät (Nicolet-EME, Kleinostheim, Deutschland), zwei 2 MHz-Schallsonden und einer frei justierbaren Sondenhalterung (Marc 500, Spencer Technologies, USA).

- Azetazolamid-Test: Registrierung der mittleren Blutflußgeschwindigkeiten (MBFG) in der A. cerebri media (ACM) vor und 15 Minuten nach i.v. Gabe von 1g Acetazolamid (DIAMOX®) und Berechnung der relativen MBFG-Änderung.

$$CVR (\%) = \frac{(MBFG_{Diamox} - MBFG_{Ruhe.}) * 100}{MBFG_{Ruhe.}}$$

Der relative Anstieg der Strömungsgeschwindigkeiten nach Azetazolamidgabe liegt durchschnittlich bei 35-40 % (Piepgras et al. 1990, Dahl et al. 1994, Eicke et al. 1999, Widder 1999). Die CVR wird bei einem MBFG-Anstiegs < 10% als aufgehoben bzw.

erloschen bewertet (Widder 1999).

3.3.4 Graduierung der Perfusionsminderung

Die Einteilung der hämodynamischen Beeinträchtigung infolge der extrakraniellen ACI-Okklusion erfolgte anhand der CVR-Messungen in **Stadium 0** und **I**.

Dem Stadium 0 wurden die Patienten zugeordnet, bei denen die cerebrovaskuläre Reservekapazität ipsilateral zur Carotisstenose/ Okklusion nicht erschöpft war. Die Gruppe I bildeten Patienten mit einer aufgehobenen CVR. Entsprechend dem pathophysiologischen Konzept von Powers (1991) liegt bei diesen Patienten eine hemisphärielle Perfusionsminderung vor, da der Abfall des zerebralen Perfusionsdrucks distal der Carotisokklusion infolge der aufgehobenen Vasomotorenreserve nicht mehr kompensiert werden kann.

3.3.5 Perfusionsbildgebung (funktionelle Magnetresonanztomographie)

Zerebrale MR-Perfusionsstudien konnten nach ausführlicher Aufklärung und Vorliegen einer gesonderten Einverständniserklärung im Abstand von maximal 2 Tagen zur TMS-Untersuchung zusätzlich bei neun Patienten durchgeführt werden. Die dynamischen, suszeptibilitätsgewichteten MR-Perfusionsstudien erfolgten zur Darstellung etwaiger lokaler oder hemisphärieller Perfusionsminderungen bei einzelnen Patienten und nicht zur Stadieneinteilung der hämodynamischen Beeinträchtigung, die bei den Patienten anhand der CVR-Messungen (HPM 0: n = 3 Patienten; HPM I: n = 6 Patienten) erfaßt worden war.

Die in der vorliegenden Arbeit angewandte Perfusionsbildgebung beruht auf der bolusförmigen Applikation eines paramagnetischen Kontrastmittels, dessen Passage durch das Gehirn zu einer Signalintensitätsänderung infolge einer intravaskulären Änderung der magnetischen Suszeptibilität führt und mittels ultraschneller MR-Bildgebungstechniken dargestellt wird (Villringer et al. 1988, Rosen et al. 1990). Detaillierte Ausführungen zu den Grundlagen der dynamischen Suszeptibilitäts-Kontrast-Methode finden sich in den Übersichtsarbeiten von Rosen et al. (1993) und Baird & Warach (1998).

Die Perfusionsstudien in der vorliegenden Arbeit wurden an einem 1.5 Tesla MR-Tomographen (Gyrosan ACS-NT, Phillips, Best, Niederlande) unter Verwendung ultraschneller Gradienten-Echo Echoplanar-Imaging-Sequenzen durchgeführt (siehe Flacke et al. 1998). Durchführung und Auswertung der MR-Perfusionsstudien erfolgte freundlicherweise durch Herrn Dr. med. K.-T. Hoffmann (Strahlenklinik der Charité, Campus Virchow-Klinikum). An einer externen Workstation (Easy Vision, Philipps

Medizinsysteme, Hamburg, Deutschland) wurden die Parameterbilder für die relative Bolus-Ankunfts- und Spitzen-Zeit und die mittlere Transitzeit (MTT) des Kontrastmittels und das relative regionale zerebralen Blutvolumen (rCBV) und den relativen regionalen zerebralen Blutfluss (rCBF) berechnet und farbig oder nach Graustufen skaliert dargestellt.

Die Beurteilung der korrespondierend zu T1- und T2-gewichteten Schnittbildern des Gehirns erstellten Parameterbilder erfolgte durch zwei neuroradiologisch erfahrene Ärzte. Für jede der sieben in unterschiedlicher Höhe erstellten Schnittbilder wurden durch visuelle Inspektion die Parameterbilder auf Seitenunterschiede der Bolus-Peak-Zeit, der mittleren Transitzeit und des rCBV in beiden Hemisphären geprüft um minderperfundierte Areale und deren räumliche Ausdehnung zu erfassen.

3.4 Untersuchungen bei ischämischen Infarkten im Versorgungsgebiet der A.cerebri media (Läsionsmodell)

3.4.1 Untersuchungen bei Patienten mit großen Hemisphäreninfarkten

Für die Studie wurden Patienten mit einem ausgedehnten ischämischen Hirninfarkt im Versorgungsgebiet der A. cerebri media und einer hochgradigen Hemiparese oder Plegie im Akutstadium rekrutiert. Es wurden 12 Patienten (9 männl., 3 weibl.) im Alter von 39 bis 81 Jahren (mittleres Alter: 59 Jahre) untersucht, deren Infarktareal mindestens 50% des Versorgungsgebiet der A. cerebri media umfaßte. Die Ausdehnung des Infarktareales war anhand computertomographischer Schnittbilder bestimmt worden. Bei jedem Patienten erfolgte eine transkranielle Kortex- und transkutane Nervenwurzelreizung mit der nicht-fokalen runden Reizspule (Messung zentrale und peripherer motorischen Latenzzeiten, siehe Abschnitt 3.1.3). Die Untersuchung kortikospinal und transkallosal vermittelter Effekte der fokalen TMS wurde mit 80% der gerätebedingten maximalen Reizstärke und unter maximaler tonischer Vorinnervation der kleinen Handmuskeln durchgeführt (siehe Abschnitt 3.1.4).

Zusätzlich wurde mit der fokalen TMS der Organisationszustand kortikospinaler Verbindungen (Auslösung ipsilateraler exzitatorischer Handmuskelantworten in Muskelruhe und unter maximaler tonischer Vorinnervation) untersucht. Hierbei erfolgte eine Reizung des motorischen Kortex und prämotorischer Kortexareale mit unterschiedlichen Reizstärken bis zur 100% der maximalen Geräteausgangsleistung.

Zur Prüfung der intrakortikalen Inhibition und Fazilitierung der nicht-läsionellen Hemisphäre wurde eine transkranielle magnetische Doppelstimulation mit Interstimulus-Intervallen von 1-15 ms (siehe Abschnitt 3.1.6) durchgeführt.

3.4.2 Untersuchungen bei Patienten mit subkortikalen Infarkten

Für die Studie wurden Patienten mit einem subkortikal lokalisierten ischämischen Hirninfarkt und einer hochgradigen Hemiparese oder Plegie rekrutiert. 12 Patienten (7 männl., 5 weibl.) im Alter von 40 bis 81 Jahren (mittleres Alter: 61 Jahre) mit computer- und magnetresonanztomographisch exakt definierten subkortikalen Läsionen kortikospinaler Bahnverbindungen wurden mit der TMS untersucht.

Bei jedem Patienten erfolgte eine transkranielle Kortex- und transkutane Nervenwurzelreizung mit der nicht-fokalen runden Reizspule und eine fokale transkranielle magnetische Kortexstimulation mit Einzelreizen (siehe Abschnitt 3.1.3 und 3.1.4).

Zusätzlich wurde der Organisationszustand kortikospinaler Verbindungen mit der fokalen TMS (Auslösung ipsilateraler exzitatorischer Handmuskelantworten in Muskelruhe und unter maximaler tonischer Vorinnervation) untersucht. Hierbei wurden Stimuli mit unterschiedlichen Reizstärken (bis 100% der maximalen gerätebedingten Reizstärke) im Bereich des motorischen Kortex und angrenzender Kortexareale der läsionellen und nicht-läsionellen Hemisphäre appliziert.

Zur Prüfung der intrakortikalen Inhibition und Fazilitierung der nicht-läsionellen Hemisphäre wurde die transkranielle magnetische Doppelstimulation mit Interstimulus-Intervallen von 1-15 ms (siehe Abschnitt 3.1.6) eingesetzt.

4 Ergebnisse

4.1 Normwerterhebung

Es wurden Mittelwert und Standardabweichung der Reizschwelle, der kortikomuskulären Gesamtlatenz und Amplitude kontralateraler Handmuskelantworten, der zentralen und peripheren motorischen Latenz bei *nicht-fokaler Kortex- und Nervenwurzelreizung* sowie der Reizschwelle, Amplitude (baseline-to-peak; bp), Gesamtlatenz, PI-Dauer und der TI-Latenz und Dauer bei *fokaler TMS* berechnet. Da hinsichtlich der Antwortparameter keine signifikanten Seitenunterschiede nachweisbar waren, wurden zur Normwertbildung die Werte beider Seiten zusammengefaßt (Tab. 4.1). Die PI-Ratio (PI-Dauer rechts/ PI-Dauer links) betrug 1.03 ± 0.17 .

Hinsichtlich der Auslösbarkeit ipsilateraler Antworten ergab sich bei Reizung des Handrepräsentationsgebietes mit der fokalen Spule in postero-anteriorer Ausrichtung und einer Reizstärke von 80 % der maximalen Geräteausgangsleistung, daß weder in Muskelruhe noch unter tonischer Vorinnervation exzitatorische Antworten im M. interosseus dorsalis I ipsilateral zur gereizten Hemisphäre auftraten.

Tabelle 4.1: Untersuchungsergebnisse für verschiedene Meßgrößen der nicht-fokalen TMS (Kortex- und Nervenwurzelreizung mit der runden Spule) und der fokalen TMS bei 25 Probanden (n = 50 Hände)

	nicht-fokale TMS	fokale TMS*	Normwertgrenzen	
Reizschwelle (%)	39 ± 6	40 ± 6	< 54	< 55*
Gesamtlatenz (ms)	$21,4 \pm 1,7$	$21,1 \pm 1,7$	< 25,6	< 25,4*
ZML (ms)	$6,7 \pm 1,0$			< 9,2
PML (ms)	$14,6 \pm 1,4$			< 16,7
Amplitude (mV)	$5,8 \pm 1,3$	$4,4 \pm 1,1$ (bp)		> 1,9
PI-Dauer (ms)		195 ± 38		100 – 290
PI-Ratio		$1,03 \pm 0,17$		0,61 – 1,46
TI-Latenz (ms)		$36,6 \pm 3,3$		< 43,8
TI-Dauer (ms)		$28,0 \pm 4,1$		< 36,2
TI-Ausprägung (%)		67 ± 11		> 40

*Transkranielle magnetische Kortexstimulation mit der Doppelspule

Die Ergebnisse der *transkraniellen magnetischen Doppelstimulation* des motorischen Kortex mit Interstimulus-Intervallen von 1 bis 15 ms sind tabellarisch aufgeführt (Tab. 4.2). Die Auswertung erfolgte durch Berechnung einer Ratio, die aus dem Verhältnis der Amplitude der konditionierten Testreizantwort zur der nicht konditionierten Testreiz-Antwort bestimmt wurde. Der unter-schwellige Reiz setzte den Reizeffekt des Testreizes bei einer ISI bis zu 6 ms herab und steigerte ihn bei längeren ISI von 7-15 ms .

Tab. 4.2. Transkranielle magnetische Doppelstimulation bei 25 Probanden. Angegeben sind Mittelwert und Standardfehler der MEP-Ratios (Amplituden konditionierter Testreizantworten in % der Amplitude nicht konditionierter Testreiz-Antworten).

ISI (ms)	1	2	3	4	5	6	7	10	15
MEP-Ratio	33 ± 4	33 ± 3	36 ± 4	55 ± 5	76 ± 6	99 ± 6	125 ± 7	152 ± 9	121 ± 8

4.2 Untersuchungen bei hemisphärieller Perfusionsminderung

Von 25 Patienten mit einer hochgradigen Stenose oder einem Verschuß der A. carotis interna zeigten 14 Patienten eine fehlende oder geringgradige Beeinträchtigung der zerebralen Hämodynamik bei erhaltener Vasomotorenreagibilität (hemisphärielle Perfusionsminderung *Stadium 0*). Bei 11 Patienten fand sich eine ausgeprägte Störung der zerebralen Hämodynamik ipsilateral zur Carotisstenose/Verschuß (hemisphärielle Perfusionsminderung *Stadium I*: aufgehobene Vasomotorenreagibilität). Die biographischen Daten, angiologischen und bildmorphologischen Befunde der Patienten und Ergebnisse der TMS-Untersuchungen sind in den Tabellen 4.3 und 4.4 zusammengefaßt.

Angiologische Befunde: Bei Patienten mit einer fehlenden oder gering ausgeprägten hemisphäriellen Perfusionsminderung (HPM 0) lag fünfmal ein unilateraler Verschuß und bei 9 Patienten eine ACI-Stenose $\geq 80\%$ vor. Bei Patienten mit einer hemisphäriellen Perfusionsminderung Stadium I (HPM I) zeigte sich sechsmal ein Verschuß und fünfmal eine hochgradige ACI-Stenose. Eine extra-intrakranielle Kollateralisierung erfolgte über die A. ophthalmica-Kollaterale fünfmal im *Stadium 0* und siebenmal im *Stadium I*. Eine intrakranielle Kollateralisierung über die A. communicans anterior oder posterior war bei 10 Patienten im *Stadium 0* und bei 9 Patienten im *Stadium I* nachweisbar.

Bildgebende Befunde: Die zerebrale CT/MRT ergab bei Patienten mit einer HPM Stadium 0 keine pathologischen Auffälligkeiten außer gering ausgeprägten unspezifischen Marklagerveränderungen bei zwei Patienten.

Bei Patienten mit einer HPM Stadium I war die CCT und MRT bei zwei Patienten ohne pathologischen Befund und zeigte bei vier Patienten unspezifische punktförmige Veränderungen im para- oder supraventrikulären Marklager (sogenannte "white matter lesions"). Bei den übrigen 5 Patienten fanden sich ischämische Läsionen, die vorderen Grenzzoneninfarkten (n=3 Patienten) oder inneren Grenzzoneninfarkten (n=2 Patienten) zuzuordnen waren (Tab. 4.3 und 4.4).

Klinische Befunde: Die neurologische Untersuchung der Patienten mit einer HPM 0 ergab außer einem inkompletten Horner-Syndrom bei zwei Patienten mit einer ACI-Dissektion keinen pathologischen Befund. Bei 6 der 11 Patienten mit einer HPM I war zum Zeitpunkt der TMS-Untersuchung keine Parese nachweisbar. Zwei Patienten berichteten über eine transiente Schwäche, ein Patient über unwillkürliche Bewegungen des Armes ("limb shaking"; siehe Tatemichi et al. 1990) und ein Patient über Sensibilitätsstörungen in der Extremität kontralateral zur ACI-Stenose/ Okklusion, die wiederholt aufgetreten waren. Fünf Patienten mit einer HPM I zeigten eine gering ausgeprägte, distal betonte Parese der oberen Extremität ($KG \geq 4-$) kontralateral zur ACI-Stenose

/Okklusion zum Zeitpunkt der TMS-Untersuchung. Bei diesen Patienten waren in der Vorgeschichte Schwankungen hinsichtlich der Ausprägung der Parese aufgetreten.

Tab. 4.3. Biographische Daten und angiologische, bildgebende und klinische Befunde der Patienten mit hemisphärieller Perfusionsminderung *Stadium 0* (HPM 0). Aufgeführt sind die Ergebnisse der fokalen TMS des motorischen Kortex. Es wird angegeben, welche Parameter kortikal ausgelöster EMG-Antworten die jeweiligen Normwertgrenzen über- oder unterschreiten (↑;↓). (WML= white matter lesion)

Pat.	Alter / Geschlecht	Gefäßstatus	Bildgebung	Hand- motorik	TMS
1	66 / M	ACI-Stenose 80% re.	CCT o.p.B.	KG 5	o.p.B.
2	66 / M	ACI-Stenose 80% li.	CCT o.p.B.	KG 5	o.p.B.
3	61 / M	ACI-Stenose 85% li.	CCT o.p.B.	KG 5	o.p.B.
4	63 / M	ACI-Stenose 90% li.	CCT o.p.B.	KG 5	o.p.B.
5	66 / M	ACI-Stenose 90% li.	CCT o.p.B.	KG 5	o.p.B.
6	72 / W	ACI-Stenose 90% li.	CCT o.p.B.	KG 5	o.p.B.
7	44 / M	ACI-Stenose ≥90% re.	CCT o.p.B.	KG 5	PI-Ratio ↑
8	42 / M	ACI-Stenose ≥95% li.	CCT o.p.B.	KG 5	o.p.B.
9	46 / M	ACI-Stenose ≥95% li.; 70%	CCT o.p.B.	KG 5	o.p.B.
10	36 / M	ACI –Okklusion (Dissektion) li.	CCT o.p.B.	KG 5	o.p.B.
11	41 / W	ACI-Okklusion li.	CCT o.p.B.	KG 5	o.p.B.
12	46 / M	ACI-Okklusion (Dissektion) li.	CCT o.p.B.	KG 5	PI-Ratio ↓
13	71 / W	ACI-Okklusion li.	MRT: subcorticale WML*	KG 5	o.p.B.
14	38 / M	ACI –Okklusion (Dissektion) li.	MRT: subcorticale WML*	KG 5	o.p.B.

Tab. 4.4. Biographische Daten und angiologische, bildgebende und klinische Befunde der Patienten mit hemisphärischer Perfusionsminderung *Stadium I* (HPM I). Aufgeführt sind die Ergebnisse der fokalen TMS mit 80% der maximalen Geräteleistung unter tonischer Vorinnervation des M. dorsalis interosseus I. Es wird jeweils angegeben, welche Parameter kortikal ausgelöster EMG-Antworten die jeweiligen Normwertgrenzen über- oder unterschreiten (↑;↓)(WML= white matter lesion).

Pat.	Alter / Geschlecht	Gefäßstatus	Bildgebung	Hand- motorik	fokale TMS
1	54 / M	ACI-Stenose ≥95% li. (Dissektion)	CCT o.p.B.	KG 5	TI-Dauer re. ↑
2	48 / M	ACC-Okklusion re.	CCT o.p.B.	KG 5	o.p.B.
3	56 / M	ACI-Okklusion li. Z.n.TEA re.	MRT: subcorticale WML(*)	KG 5	PI-Ratio ↓ TI-Dauer re. ↑
4	77 / M	ACI-Okklusion re.	MRT: subcorticale WML(*)	KG 5	TI-Dauer bds. ↑
5	44 / M	ACI-Stenose ≥95% li.	MRT: subcorticale WML(*)	KG 5	o.p.B.
6	65 / M	ACI-Okklusion li.	MRT: subcorticale WML(*)	KG 5	TI-Dauer re. ↑
7	51 / W	ACI-Stenose ≥90% li.	MRT: vorderer Grenzoneninfarkt li.	KG 4+ re.	PI-Ratio ↑
8	55 / W	ACI-Okklusion re.	MRT: innerer Grenzoneninfarkt re.	KG 4+ li.	o.p.B.
9	51 / M	ACI-Stenose ≥95% li.	MRT: innerer Grenzoneninfarkt li.	KG 4 re.	TI-Dauer re. ↑
10	57 / M	ACI –Okklusion re.	MRT: vorderer+innerer Grenzoneninfarkt re.	KG 4- li.	MSAP-Amplitude li. ↓ TI-Latenz+Dauer li. ↑
11	74 / M	ACI-Stenose ≥95% li.	MRT: vorderer+hinterer Grenzoneninfarkt li.	KG 4- re.	MSAP-Amplitude re. ↓ TI-Latenz+Dauer re. ↑

Transkranielle Magnetstimulation

Nicht-fokale TMS: Bei der transkraniellen magnetischen Kortex- und transkutanen Nervenwurzelreizung mit der *runden Spule* lagen bei allen Patienten die Gesamtlatenz, die zentralen und peripheren motorischen Latenzen der Handmuskelantworten innerhalb der Normwertgrenzen. Im Mann-Whitney-U-Test (für unverbundene Stichproben) zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Probanden und Patienten hinsichtlich der Gesamtlatenz ($21,4 \pm 1,7$ ms vs. $21,7 \pm 1,8$ ms), der ZML ($6,7 \pm 0,9$ ms vs. $6,7 \pm 1,4$ ms) und PML ($14,6 \pm 1,4$ ms vs. $15,2 \pm 1,3$ ms).

Fokale TMS: Bei Reizung des motorischen Kortex mit der *fokalen Spule* lagen die Reizschwellen, Amplituden und Latenzen der kontralateralen Handmuskelantworten sowie die Dauer der postexzitatorischen Inhibition und Latenz und Dauer der transkallosalen Inhibition bei allen Patienten mit einer *hemisphäriellen Perfusionsminderung Stadium 0* innerhalb der Normwertgrenzen (Tab. 4.3). Die PI-Ratio ($\text{PI-Dauer}_{\text{betroffene Hand}} / \text{PI-Dauer}_{\text{nichtbetroffene Hand}}$) war bei einem Patienten erhöht und einem anderen erniedrigt.

Bei Patienten mit einer hemisphäriellen *Perfusionsminderung Stadium I* waren bei zwei die Reizschwellen erhöht ($> 55\%$) und die Amplituden der kontralateral zur betroffenen Hemisphäre ausgelösten Handmuskelantworten ($< 1,9$ mV) pathologisch erniedrigt. Die PI-Dauer lag innerhalb des Normbereiches, während die PI-Ratio bei jeweils einem Patienten erniedrigt und erhöht war. Die TI-Latenz war bei zwei Patienten ($n = 2$ Hände) verlängert und die TI-Dauer bei 7 Patienten ($n = 8$ Hände) pathologisch verlängert.

Die Verlängerung der TI-Dauer fand sich in Handmuskeln beidseits ($n = 1$), ipsilateral ($n = 2$) und kontralateral ($n = 5$) zur ACI-Stenose/ Okklusion (Tab. 4.4).

Exemplarisch werden EMG-Registrierungen der transkallosalen Inhibition und bildmorphologische Befunde von Patienten mit HPM I und II in den Abbildungen 4.1, 4.2, und 4.3 dargestellt.

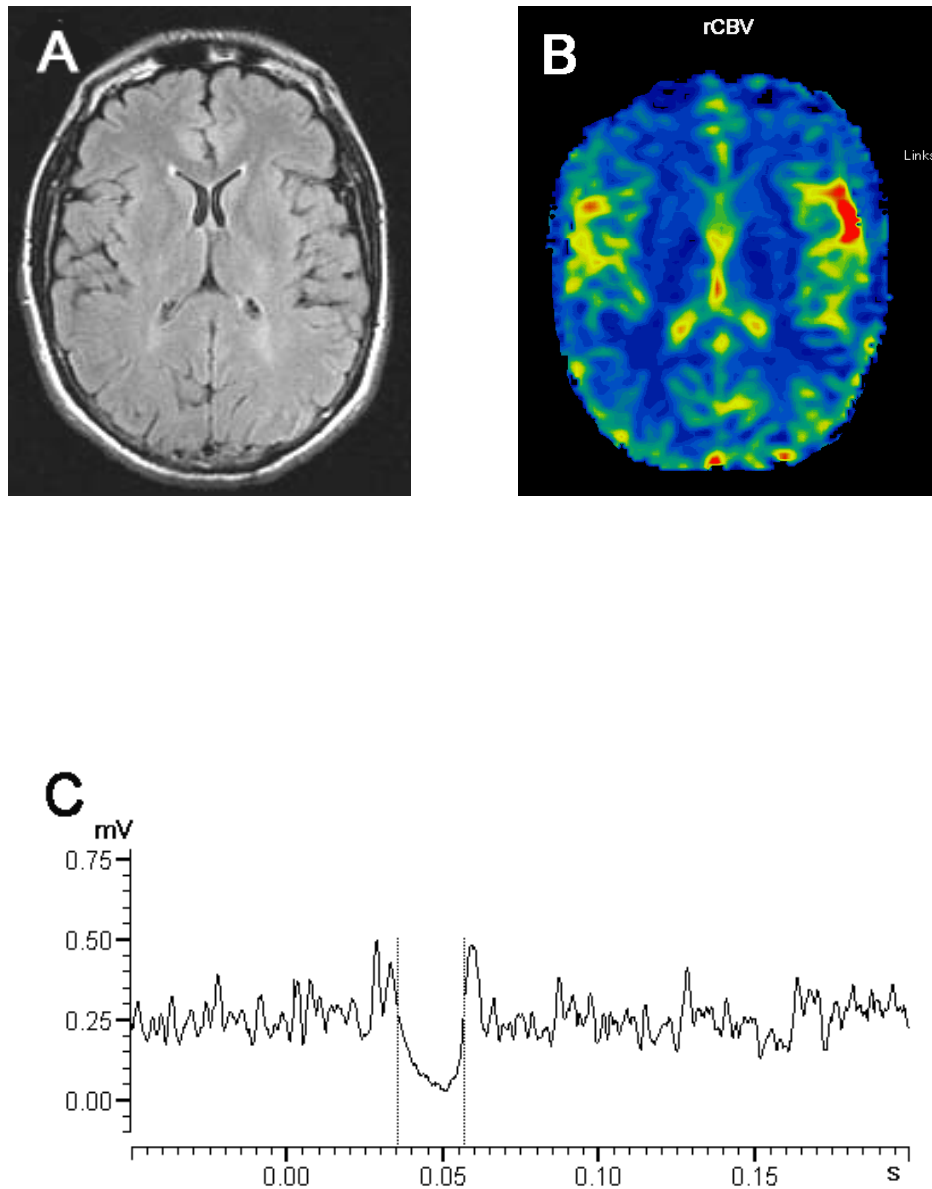


Abb. 4.1. A) FLAIR- und B) perfusionsgewichtete MRT eines 36-jährigen Patienten mit hemisphärischer Perfusionsminderung *Stadium 0* bei Verschluss der A. car. interna links. Erhaltene Vasomotorenreserve linkshemisphärisch und nur geringe Erhöhung des relativen regionalen zerebralen Blutvolumens im Seitenvergleich links. Im rCBV-Parameterbild* sind die höheren rCBF-Werte in der Farbskalierung gelb-rot dargestellt. C) Rektifizierte und gemittelte EMG-Registrierungen (n=20) vom linken M. interosseus dorsalis I bei fokaler TMS des linken Motorcortex (0.0 s). Normwertige Latenz (33,4 ms) und Dauer (21,8 ms) der transkallosalen Inhibition (vertikale Linien).

*Die MRT-Parameterbilder wurden freundlicherweise durch Herrn Dr. K.T. Hoffmann (Strahlenklinik der Charité, Campus Virchow-Klinikum) zur Verfügung gestellt.

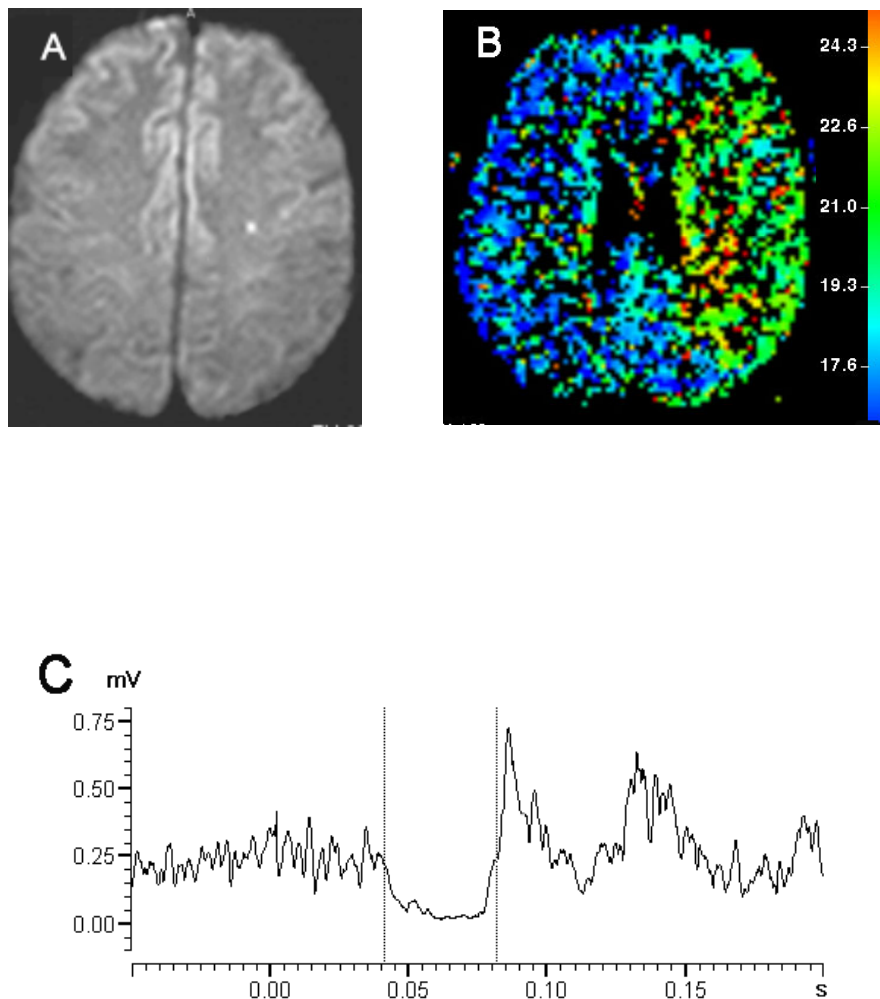


Abb. 4.2. 54-jähriger Patient mit ACI-Stenose ($\geq 95\%$) nach spontaner Dissektion li. Hemisphärielle Perfusionsminderung *Stadium I* bei erloschener Vasomotorenreserve linksseitig. Anamnestisch minutenlang anhaltende Hemiparese und Episode unwillkürlicher Armbewegungen (limb shaking) vor 2 Tagen; zum Untersuchungszeitpunkt unauffälliger Neurostatus. CCT ohne Läsionsnachweis. A) Diffusionsgewichtete MRT mit singulärer punktförmiger Marklagerläsion. B) Perfusionsgewichtete MRT (Parameterbild der Bolus-Spitzenzeit*): Linkshemisphäriell ausgedehntes Areal mit verzögerter Kontrastmittelankunft und -passage. C) Fokale TMS des rechten Motor-kortex und rektifizierte und gemittelte EMG-Registrierungen vom ipsilateralen M. interosseus dorsalis I. Die Dauer der transkallosalen Inhibition (vertikale Linien) ist mit 41 ms pathologisch verlängert.

*Die MRT-Parameterbilder wurden freundlicherweise durch Herrn Dr. K.T. Hoffmann (Strahlenklinik der Charité, Campus Virchow-Klinikum) zur Verfügung gestellt.

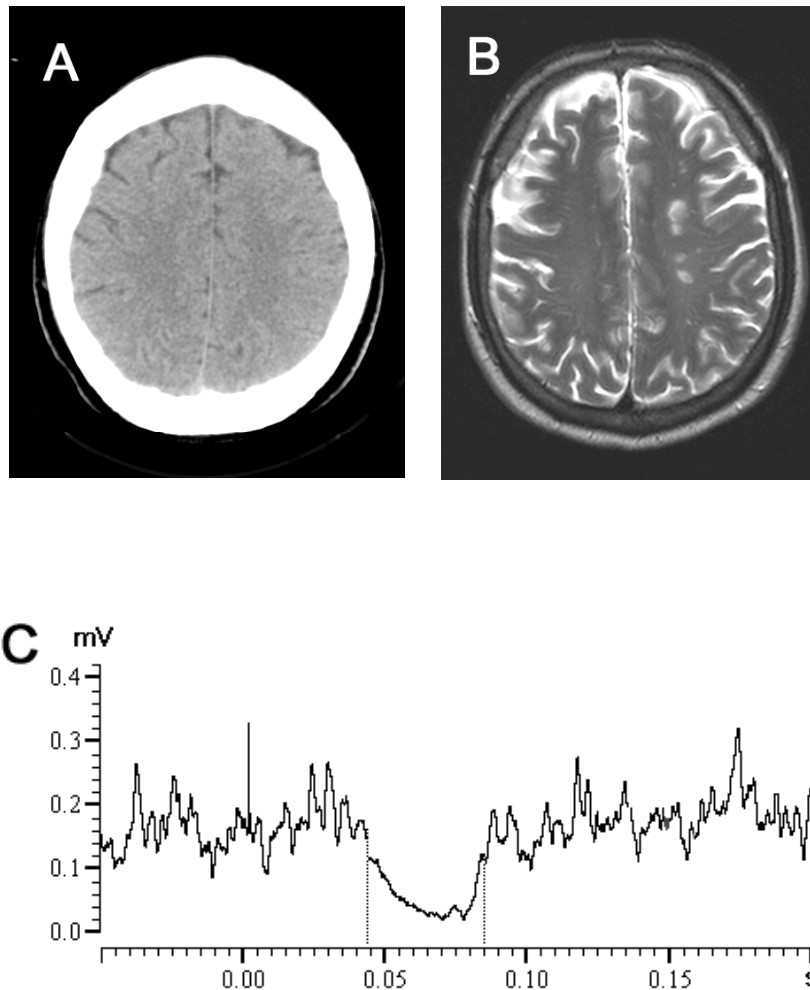


Abb. 4.3. 51-jähriger Patient mit filiformer Stenose der ACI ($\geq 95\%$) links und hemisphärieller Perfusionsminderung *Stadium I*. A) CCT ohne Läsionsnachweis im Marklager. B) T2-gewichtete MRT mit Nachweis kettenförmiger hyperintenser Läsionen im supraventrikulären Marklager links (innerer Grenzzoneninfarkt). C) TMS des rechten Motorcortex und rektifizierte und gemittelte EMG-Registrierungen vom M. interosseus dorsalis I rechts. Normwertige TI-Latenz (42 ms); pathologisch verlängerte TI-Dauer (vertikale Linien) mit 45 ms.

CT- und MRT-Aufnahmen wurden freundlicherweise durch Herrn Dr. K.T. Hoffmann (Strahlenklinik der Charité, Campus Virchow-Klinikum) zur Verfügung gestellt.

Die Ergebnisse der fokalen transkraniellen Magnetstimulation beider Patientengruppen sind in Tabelle 4.5 zusammengefaßt. Die Ergebnisse wurden auf Unterschiede mit dem Mann-Whitney-U-Test geprüft. Die in Muskelruhe bestimmten Reizschwellen kontralateraler Muskelantworten unterschieden sich nicht zwischen Probanden und Patienten. Die Reizstärke entsprach bei Probanden durchschnittlich dem 2.0 ± 0.3 fachen und bei Patienten dem 1.9 ± 0.5 fachen der individuell bestimmten Reizschwelle. Bei den Patienten mit einer fehlende oder geringen hemisphäriellen Perfusionsminderung (HPM 0) waren die Reizschwellen der Handmuskelantworten kontra- und ipsilateral zur subtotalen Stenose bzw. ACI-Okklusion gleich ($42 \pm 11\%$ vs. $41 \pm 9\%$). Patienten mit einer HPM I zeigten höhere Reizschwellen kontra- als ipsilateral zur ACI-Okklusion ($50 \pm 18\%$ vs. $44 \pm 7\%$; $p = 0,14$).

Hinsichtlich der kortikospinal vermittelten Reizeffekte bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Signifikante Differenzen der Gesamtlatenz, Amplitude und PI-Dauer ipsi- und kontralateral zur ACI-Okklusion bestanden nicht. Die zur Erfassung relativer Seitenunterschiede berechnete PI-Ratio war bei Probanden (PI-Ratio: 1.03 ± 0.17) und Patienten (PI-Ratio: $1,05 \pm 0,32$) gleich.

Tab. 4.5. Kortikospinal und transkallosal vermittelte Effekte der fokalen transkraniellen magnetischen Kortextstimulation bei Probanden und Patienten mit HPM 0 und I. Angegeben sind Mittelwert \pm Standardabweichung (* $p=0.00$).

	Probanden	Patienten HPM 0	Patienten HPM I
Gesamtlatenz (ms)	$21,1 \pm 1,7$	$21,3 \pm 1,4$	$21,4 \pm 1,8$
Amplitude (mV)	$4,4 \pm 1,1$	$4,5 \pm 1,0$	$3,6 \pm 1,3$
PI (ms)	195 ± 38	178 ± 58	200 ± 55
TI-Latenz	$36,6 \pm 3,3$	$36,1 \pm 3,0$	$38,0 \pm 4,0$
TI-Dauer	$28,0 \pm 4,1$	$27,7 \pm 4,2$	$36,5 \pm 8,4^*$

Patienten mit HPM I zeigten eine geringe Latenzverzögerung der TI gegenüber Probanden und Patienten mit HPM 0. Das Ausmaß der TI bei Patienten mit HPM 0 und HPM I unterschied sich nicht signifikant vom Ausmaß der TI bei Probanden. Die Dauer der TI war bei Patienten mit HPM I im Vergleich zu Probanden und Patienten mit HPM 0 signifikant verlängert (Tab. 4.5).

Die Dauer der TI korrelierte bei Probanden nicht mit der TI-Latenz. Bei Patienten zeigte sich eine geringe Abhängigkeit der TI-Latenz von der TI-Dauer (Pearson-Korrelationskoeffizient $r: 0.3, p = 0.01$) (Abb. 4.4).

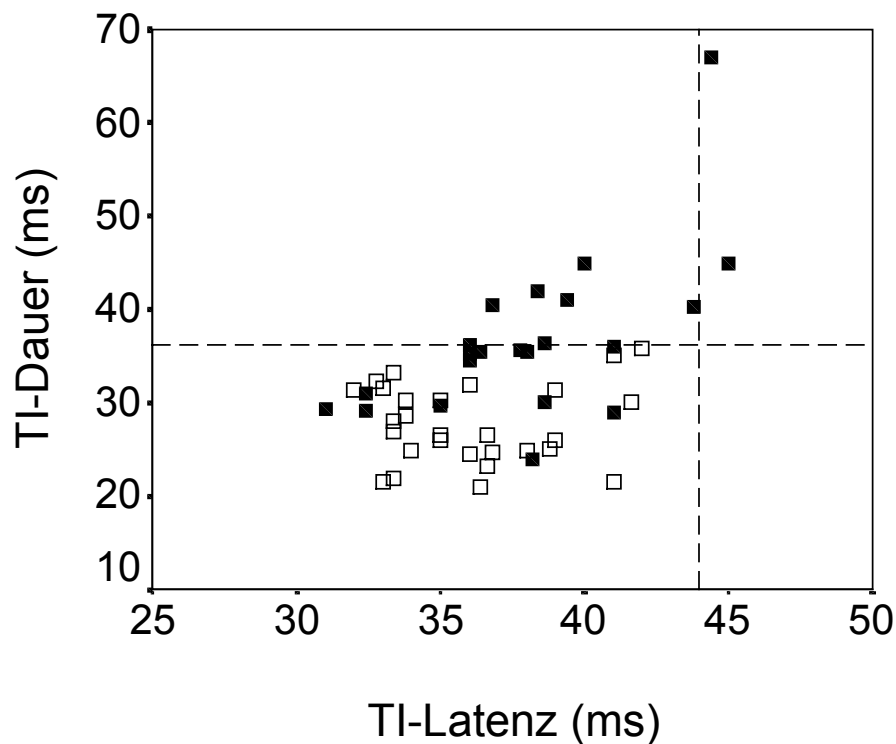


Abb. 4.4. Latenz und Dauer der transkallosalen Inhibition bei Patienten mit einer hemisphäriellen Perfusionsminderung Stadium 0 (offene Symbole) und I (gefüllte Symbole). Die gestrichelten Linien entsprechen den oberen Grenzwerten für die TI-Latenz (vertikale Linie) und TI-Dauer (horizontale Linie).

Transkranielle magnetische Doppelstimulation des motorischen Kortex

Eine transkranielle magnetische Kortexstimulation mit Doppelreizen in Interstimulusintervallen (ISI) von 1 – 15 ms erfolgte bei 23 Patienten mit einer hemisphäriellen Perfusionsminderung *Stadium 0 und I*. Bei zwei Patienten mit HPM I (Pat. 10; Pat. 11) war aufgrund pathologisch erhöhter Reizschwellen und erniedrigter Antwortamplituden kein Doppelreizparadigma durchführbar, so daß diese Patienten von der Untersuchung ausgeschlossen wurden. Die Reizschwellen zur Auslösung von Handmuskelantworten unterschieden sich bei den Patienten (n = 23) bei transkranieller Stimulation der Hemisphäre ipsi- und kontralateral ($43 \pm 10 \%$ vs. $42 \pm 8 \%$) zur ACI-Okklusion nicht. Die Stimulusintensität des konditionierenden Reizes betrug 90% der Reizschwelle unter leichter Vorinnervation. Die Reizstärke des Testreizes entsprach 110 – 140% der Reizschwelle in Muskelruhe und war individuell an die Auslösung von Muskelantworten mit einer „peak-to-peak“ Amplitude von durchschnittlich 1 mV adjustiert. Die Ergebnisse der transkraniellen magnetischen Doppelstimulation sind in Tabelle 4.6 zusammengefaßt.

Tab. 4.6. MEP-Ratio (Amplitude der konditionierten Testreizantwort in % der nicht-konditionierten Testreizantwort) bei transkranieller magnetischer Doppelstimulation mit unterschiedlichen Interstimulusintervallen bei Patienten (n=23) und Probanden (n=25). Angegeben sind Mittelwert \pm Standardfehler.

ISI (ms)	Patienten ID <i>contralateral</i> zur ACI –Okklusion	Patienten ID <i>ipsilateral</i> zur ACI –Okklusion	Probanden ID bds.
1	40 ± 8	28 ± 4	33 ± 4
2	47 ± 9	33 ± 3	33 ± 3
3	65 ± 16	40 ± 6	36 ± 4
4	79 ± 12	63 ± 8	55 ± 5
5	109 ± 17	78 ± 7	76 ± 6
6	118 ± 19	110 ± 9	99 ± 6
7	152 ± 20	111 ± 10	125 ± 7
10	170 ± 12	157 ± 12	152 ± 9
15	132 ± 11	140 ± 12	121 ± 8

Bei Stimulation der *nichtbetroffenen* Hemisphäre (ID ipsilateral zur ACI-Okklusion) unterschieden sich die MEP-Ratios der Patienten mit einer Perfusionsminderung Stadium 0 und I nicht signifikant von denen der Probanden.

Bei Stimulation der *betroffenen* Hemisphäre zeigten Patienten mit einer HPM I bei kurzen ISI eine verminderte Inhibition des Testreizes im Vergleich zur nichtbetroffenen Seite (Abb. 4.5).

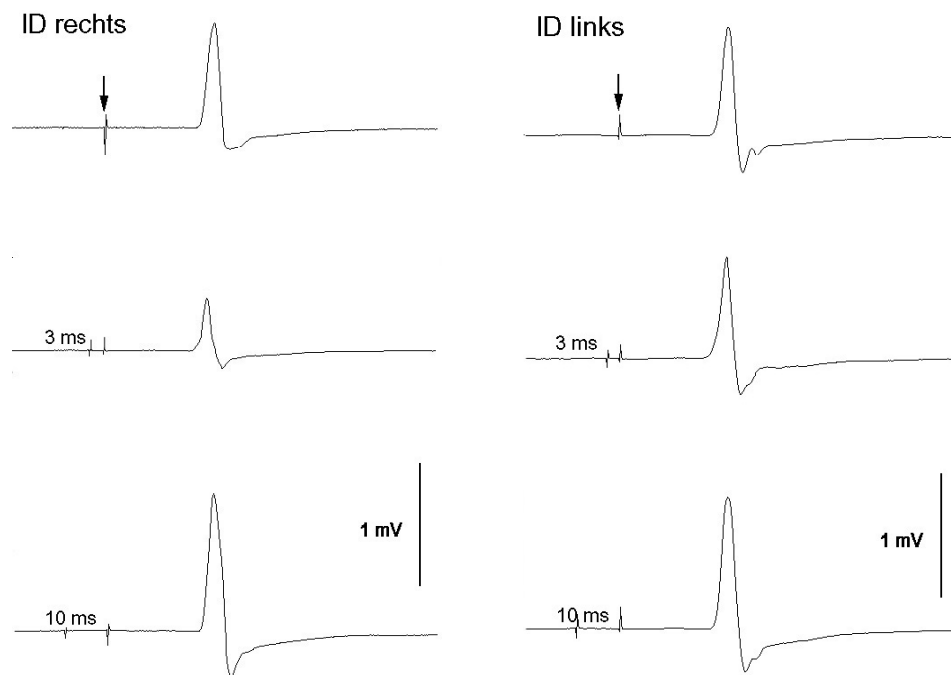


Abb. 4.5. Transkranielle magnetische Doppelstimulation bei einem Patienten mit hemisphärieller Perfusionsminderung *Stadium I* (ACI-Verschluss rechts). Darstellung von gemittelten (N=10) EMG-Signalen vom M. interosseus dorsalis I (ID) nach Applikation des Testreizes alleine (↓; obere Registrierungen) und Doppelstimulation bei Interstimulus-Intervallen (ISI) von 3 und 10 ms (mittlere und untere Registrierungen). Exemplarische Darstellung der intrakortikalen Inhibition bei einem ISI von 3 ms (mittlere Registrierungen): Bei Reizung der *nicht-betroffenen* Hemisphäre ist die konditionierte Testreizantwort im *ID rechts* amplitudenreduziert im Vergleich zur nicht-konditionierten Testreizantwort. Bei Stimulation der *betroffenen Hemisphäre* hingegen ist keine Inhibition der Testreizantwort (*ID links*; obere und mittlere Registrierung) nachweisbar. Die Untersuchung der intrakortikalen Fazilitierung bei einem ISI von 10 ms (untere Registrierungen) ergab keinen Unterschied hinsichtlich des Ausmaßes der Fazilitierung.

Patienten mit einer *HPM I* zeigten bei Stimulation der *betroffenen Hemisphäre* eine verminderte Inhibition des Testreizes (bei einer ISI von 1-5 ms) im Vergleich zu Patienten mit einer *HPM 0* und Probanden (Abb. 4.6).

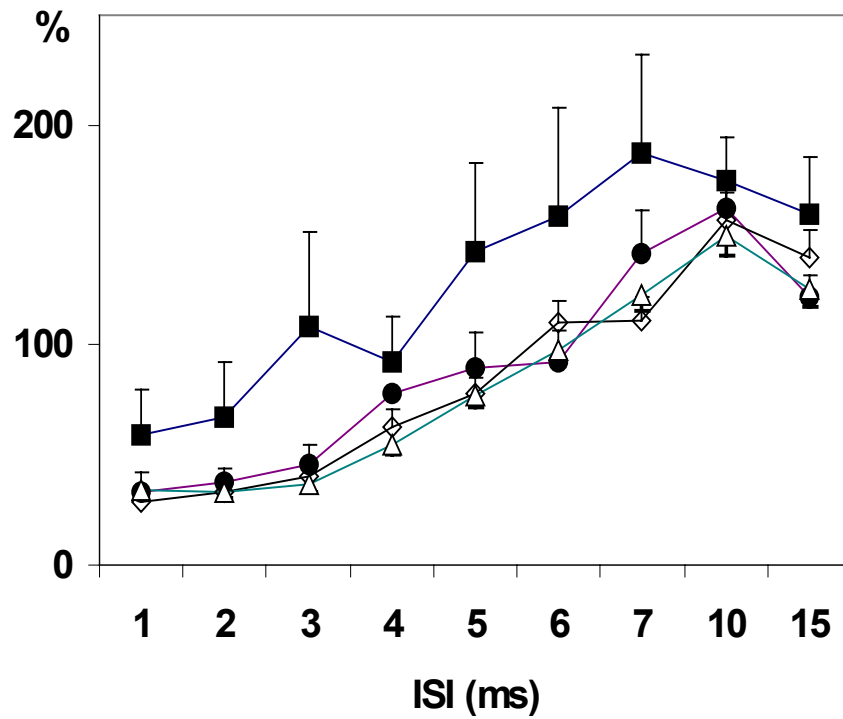


Abb. 4.6. MEP-Ratio (%) bei Doppelstimulation der betroffenen Hemisphäre (gefüllte Symbole) von Patienten mit einer hemisphäriellen Perfusionsminderung Stadium 0 (●) und Stadium I (■) und bei Stimulation der nicht-betroffenen Hemisphäre (□) der Patienten und der Probanden (Δ). Mittelwerte und Standardfehler (vertikale Linien).

Zur weiteren Auswertung wurden die MEP-Ratios der Interstimulus-Intervalle von 2 bis 4 ms ($\text{Ratio}_{[ISI\ 2-4]}$) als Maß für die Inhibition) und von 7 bis 15 ms ($\text{Ratio}_{[ISI\ 7-15]}$) als Maß für die Fazilitierung) zusammengefaßt und mit dem Mann-Whitney-U-Test für unverbundene Stichproben auf Unterschiede geprüft.

Bei Patienten mit einer Perfusionsminderung Stadium 0 fand sich kein Unterschied bei Stimulation der betroffenen und nicht-betroffenen Hemisphäre hinsichtlich Inhibition und Fazilitierung. Bei Patienten mit einer Perfusionsminderung Stadium I war die Inhibition bei Stimulation der betroffenen Hemisphäre geringer ausgeprägt als auf der Gegenseite ($\text{MEP-Ratio}_{[ISI\ 2-4]}$: 89% vs. 47%; $p = 0.03$) und unterschied sich signifikant von der bei Probanden gemessenen Inhibition ($p = 0.03$)

Kein Unterschied bestand hinsichtlich der Fazilitierung bei Stimulation der betroffenen

und nicht-betroffenen Hemisphäre der Patienten mit einer HPM I oder gegenüber der bei Probanden gemessenen Fazilitierung (Abb. 4.6)

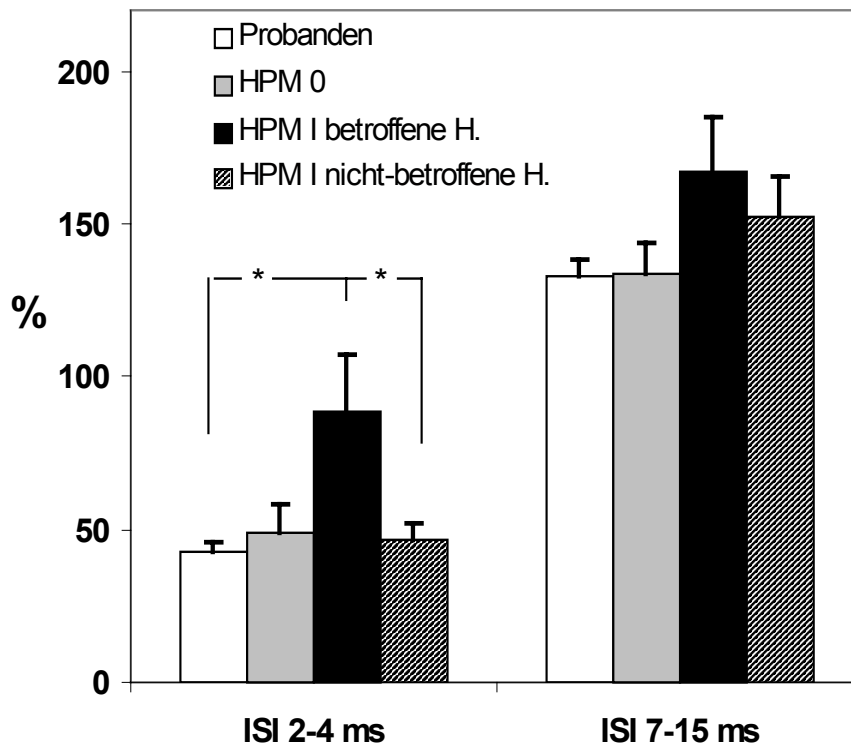


Abb. 4.7. Intrakortikale Inhibition und Fazilitierung bei Probanden und Patienten mit hemisphärieller Perfusionsminderung Stadium 0 und I. Angegeben sind Mittelwert und Standardfehler der Amplituden der konditionierten Testreizantworten (in % von nicht-konditionierten Testreizantworten) bei Interstimulus-Intervallen (ISI) von 2-4 ms und 7-15 ms. Bei Stimulation der betroffenen Hemisphäre von Patienten mit HPM I ist die intrakortikale Inhibition (ISI 2-4ms) signifikant schwächer ausgeprägt als bei Probanden oder Stimulation der nicht betroffenen Seite (Mann-Whitney-U-Test; * $p < 0.05$).

4.3 Untersuchungen bei ischämischen Infarkten

4.3.1 Patienten mit großen Hemisphäreninfarkten

Es wurden 12 Patienten mit einem ausgedehnten Territorialinfarkt im Versorgungsgebiet der A. cerebri media, welcher den motorischen Kortex und angrenzende subkortikale Strukturen vollständig erfaßte, untersucht (Abb. 4.7). Die transkranielle magnetische Kortexstimulation wurde im Abstand von 4 bis 21 Tagen (im Mittel 11 ± 5 Tage) zum Infarkt ereignis durchgeführt (Tab. 4.7).

Bei Stimulation der *betroffenen Hemisphäre* mit der runden und fokalen Spule war auch bei Verwendung maximaler Reizstärke kein Muskelsummenaktionspotential (MSAP-Amplitude ≥ 0.05 mV) im kontralateralen M. interosseus dorsalis I (ID) auslösbar. Bei fokaler Stimulation der betroffenen Hemisphäre mit einer Reizstärke von 80% und maximaler tonischer Vorinnervation der ipsilateralen Handmuskeln war bei keinem Patienten eine transkallosale Inhibition nachweisbar. Ein Patient zeigte bei fokaler Stimulation (Reizstärke $\geq 80\%$) über einem ausgedehnten Infarkt ($\geq 2/3$ des Territoriums der A. cer. media) im ID ipsilateral zur gereizten Hemisphäre eine niedrigamplitudige exzitatorische Antwort ($< 0,3$ mV; Latenz 21,4 ms). Diese „ipsilaterale“ Antwort konnte als Folge einer artifiziellen Reizung der nicht-betroffenen Hemisphäre bei postero-anteriorer Ausrichtung der Doppelspule über der infarzierten Hemisphäre identifiziert werden. Nach Drehung der Spulenachse nach latero-medial trat keine „ipsilaterale“ Muskelantwort mehr auf (Abb. 4.8).

Bei fokaler Reizung der *nicht-läsionellen Hemisphäre* bestand kein Unterschied zwischen Probanden und Patienten hinsichtlich der Reizschwelle ($40 \pm 6\%$ vs. $39 \pm 8\%$). Die mittlere Gesamtlatenz ($21,5 \pm 1,6$ ms), zentrale Leitungszeit (ZML: $7,1 \pm 1,2$ ms) und periphere motorische Latenz (PML: $14,5 \pm 1,5$ ms) und Amplitude (baseline-peak; $4,5 \pm 0,6$ mV) der bei fokaler Reizung der nicht-läsionellen Hemisphäre ausgelösten kontralateralen Handmuskelantworten unterschied sich nicht von denen der Probanden. Ferner bestand kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der mittleren Dauer der postexzitatorischen Inhibition zwischen Patienten (198 ± 51 ms) und Probanden (196 ± 36 ms). Bei keinem Patienten waren bei Stimulation der *nicht-läsionellen* Hemisphäre ipsilaterale Handmuskelantworten auszulösen.

In Abb. 4.9 und 4.10 werden beispielhaft die Auswirkungen eines ausgedehnten Media-infarktes auf die exzitatorischen und inhibitorischen Effekte einer transkraniellen magnetischen Kortexstimulation dargestellt.

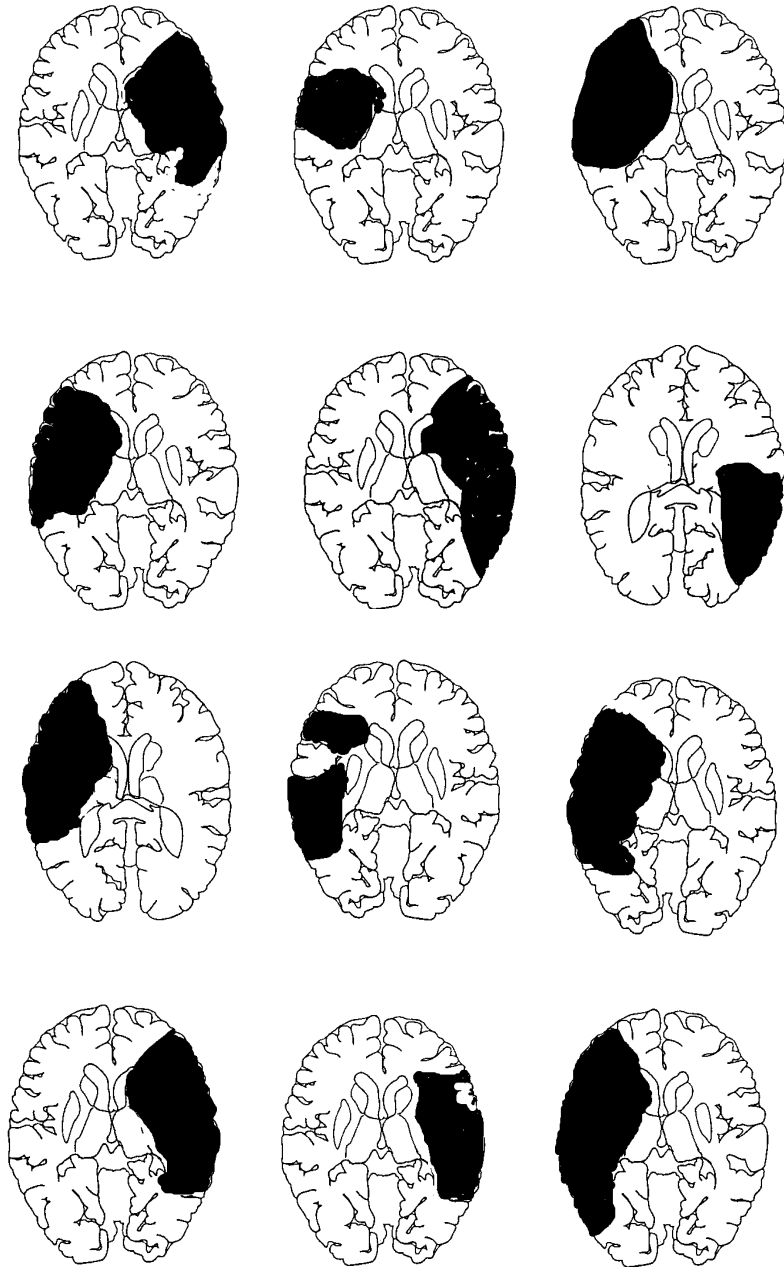


Abb. 4.8. Lokalisation und Ausdehnung der ischämischen Hirninfarkte (n = 12 Patienten) im Versorgungsgebiet der A. cerebri media. Schematische Darstellung anhand der CT-Schnittbilder auf Ebene der Stammganglien.

Tab. 4.7. Biographische Daten, klinische und elektrophysiologische Befunde der Patienten mit ausgedehnten Territorialinfarkten. Die Angaben zur Infarktgröße beziehen sich auf das Versorgungsgebiet der A. cerebri media. Die transkranielle Magnetstimulation wurde mit einer fokalen Spule und 80% der maximalen Geräteleistung durchgeführt. Angegeben sind die bei fokaler Stimulation der betroffenen Hemisphäre ausgelösten exzitatorischen und inhibitorischen Reizeffekte bei Ableitung aus dem ipsi- und kontralateralen M. interosseus dorsalis I (ID).

Pat.	Alter / Geschlecht	Infarkt- seite	Infarkt- größe [#]	Hand- motorik	TMS - Infarktseite	
					ID kontralateral	ID ipsilateral
1	39/m	links	2/3	KG 0	Ø MSAP	Ø TI
2	43/w	rechts	½	KG 0-1	Ø MSAP	Ø TI
3	47/m	rechts	3/3	KG 0	Ø MSAP	Ø TI
4	51/w	rechts	2/3	KG 0	MSAP ≤ 0.02mV	Ø TI
5	58/m	links	3/3	KG 0	Ø Antwort	Ø TI
6	60/m	links	½	KG 0	Ø MSAP	Ø TI
7	60/w	rechts	2/3	KG 0	MSAP ≤ 0.02mV	Ø TI
8	63/m	rechts	2/3	KG 0	Ø MSAP	Ø TI
9	66/m	rechts	2/3	KG 0	Ø MSAP	Ø TI
10	74/m	links	3/3	KG 0	Ø MSAP	Ø TI
11	76/m	links	2/3	KG 0	Ø MSAP	Ø TI
12	81/m	rechts	3/3	KG 0	Ø MSAP	Ø TI

[#] in Bezug auf das Versorgungsgebiet der A. cerebri media

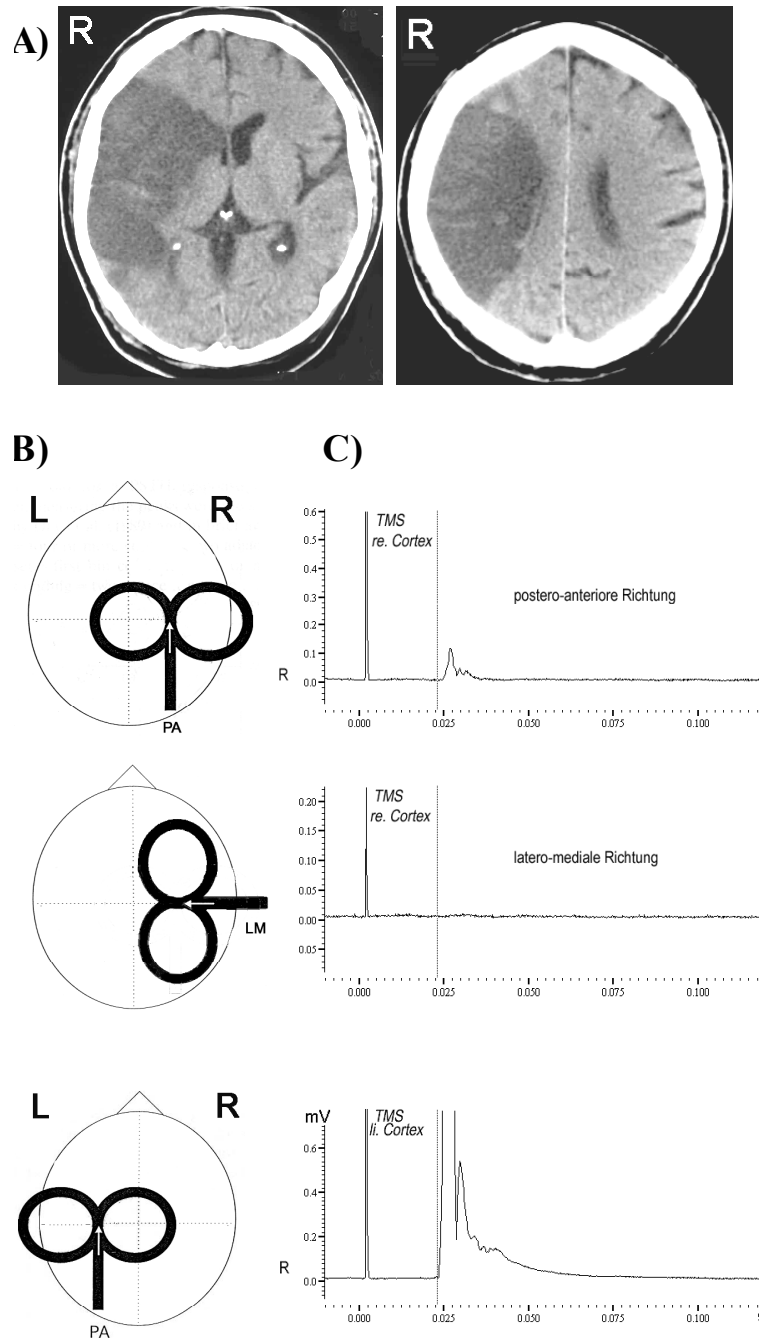
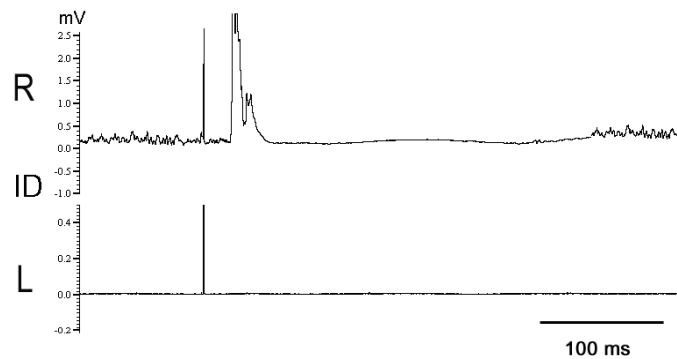


Abb. 4.9. A) CCT des rechtshemisphäriellen Territorialinfarktes B) Ausrichtung der Reizspule bei Stimulation des linken und rechten Motorcortex. C) Rektifizierte und gemittelte EMG-Registrierungen vom rechten M. interosseus dorsalis I (ID) nach fokaler Stimulation des rechten (obere und mittlere Spur) und linken Motorcortex (untere Spur). Bei Reizung über der *läsionellen* rechten Hemisphäre und postero-anteriorer Spulenausrichtung werden infolge einer Coaktivierung des linken motorischen Kortex niedrigamplitudige Antworten mit nahezu gleicher Latenz (21.8 ms) im ID rechts ausgelöst. Nach Drehung der Spulenachse von postero-anterior nach latero-medial sind bei Stimulation über dem Infarkt keine Antworten in ipsilateralen Handmuskeln zu registrieren. Bei Stimulation der *nicht-läsionellen* linken Hemisphäre tritt eine exzitatorische Antwort im ID rechts auf (Latenz 21.2 ms; vertikale Linie), jedoch keine ipsilaterale Antwort im linken ID.

TMS linker motorischer Kortex



TMS rechter motorischer Kortex

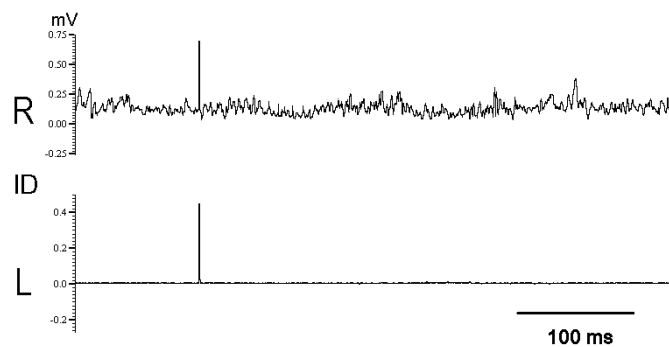


Abb. 4.10. Transkranielle Kortexstimulation unter tonischer Vorinnervation der kleinen Handmuskeln (re. KG 5, li. KG 0) bei einem Patienten mit ausgedehntem Mediainfarkt rechts. Rektifizierte und gemittelte EMG-Registrierungen (n=20) vom M. interosseus dorsalis I (ID). Bei fokaler TMS der nicht-betroffenen Hemisphäre (links) wird eine kontralaterale Muskelantwort im rechten ID (Amplitude 4.2 mV, Latenz 21.0 ms), aber keine ipsilaterale Antwort ausgelöst. Bei TMS der läsionellen Hemisphäre kein Nachweis einer kontralateralen exzitatorischen Muskelantwort oder einer ipsilateralen Inhibition tonischer EMG-Aktivität.

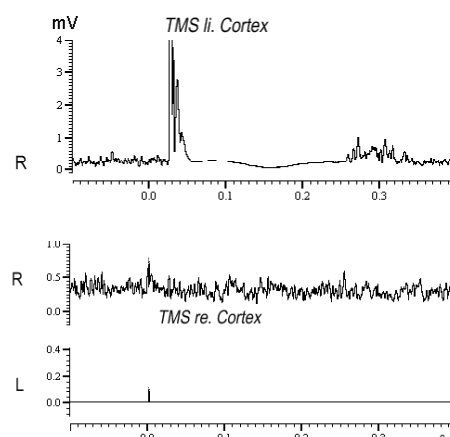
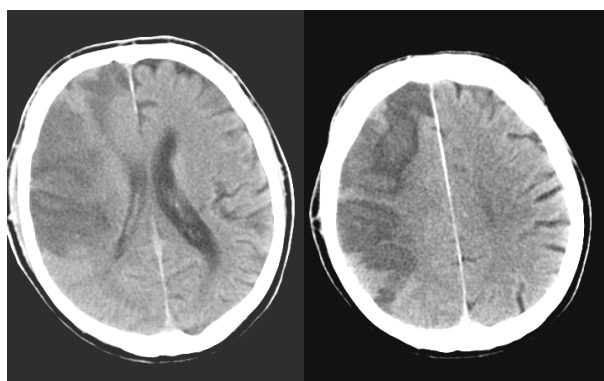


Abb. 4.11. CCT-Befund (links): Territorialinfarkt im Versorgungsgebiet der A. cerebri media rechts. TMS-Befund (rechts): Rektifizierte und gemittelte EMG-Registrierungen (n=20) vom M. interosseus dorsalis I (ID) bei fokaler TMS der linken nicht-läsionellen (oben) und der betroffenen rechten Hemisphäre (unten). Zeitdauer der Registrierung insgesamt 0,5 Sekunden. Der durch Stimulation des li. Motorcortex ausgelösten Muskelantwort (re. ID) folgt eine Inhibition tonischer EMG-Aktivität (PI-Dauer: 232 ms). Bei Stimulation der rechten Hemisphäre ist keine exzitatorische Antwort im linken ID und keine transkallosale Inhibition im rechten ID nachweisbar.

Transkranielle magnetische Doppelstimulation des motorischen Kortex

Es wurde eine transkranielle magnetische Kortexstimulation der nicht-betroffenen Hemisphäre mit Doppelreizen in Interstimulusintervallen (ISI) von 1 – 15 ms durchgeführt. Die Registrierung der Muskelsummenaktionspotentiale erfolgte vom kontralateralen M. interosseus dorsalis I (ID) in Muskelruhe. Es wurden jeweils 10 Doppelreize pro ISI appliziert und eine MEP-Ratio (Amplitude der konditionierten Testreizantwort in % der nicht-konditionierten Testreizantwort) berechnet (Tab. 4.8)

Tab. 4.8. Transkranielle magnetischer Doppelstimulation der nicht-betroffenen Hemisphäre (n=10) bei Patienten mit ausgedehntem Mediainfarkt. Für alle Interstimulus-Intervalle sind Mittelwert und Standardfehler der MEP-Ratios (%) angegeben.

ISI (ms)	1	2	3	4	5	6	7	10	15
MEP-Ratio (%)	36 ± 7	49 ± 9	53 ± 10	83 ± 15	84 ± 14	121 ± 8	123 ± 12	125 ± 6	124 ± 9

Zur weiteren Auswertung wurden die MEP-Ratios der Interstimulus-Intervalle von 2 - 4

ms, 5 - 6 ms und von 7 bis 15 ms zusammengefaßt und mit dem Mann-Whitney-U-Test für unverbundene Stichproben auf Unterschiede geprüft. Bei Stimulation der nicht-betroffenen Hemisphäre zeigten Patienten gegenüber Probanden bei kurzen ISI (2-6 ms) eine signifikant verminderte Inhibition des Testreizes (Abb. 4.10.)

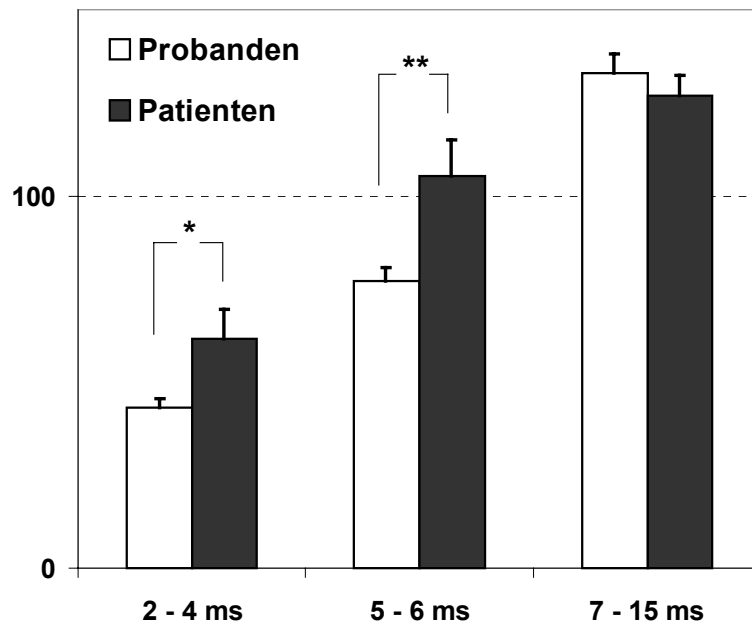


Abb. 4.12. Transkranielle magnetische Doppelstimulation der nicht-betroffenen Hemisphäre bei Patienten mit ausgedehntem Mediainfarkt. Im Vergleich zu Probanden sind bei einem ISI von 2 - 4ms und einem ISI von 5 - 6 ms die MEP-Ratios der Patienten signifikant höher (* $p = 0.03$; ** $p = 0.01$) als bei Probanden. Angegeben sind Mittelwert und Standardfehler (vertikale Linien).

4.3.2 Patienten mit subkortikalen Infarkten

Es wurden 13 Patienten mit einer ischämischen Läsion im Versorgungsgebiet der lenticostriären Arterien (LS) (n=4), Patienten mit lenticostriären Infarkten und ischämischen kortikalen Läsionen unter Aussparung des motorischen Kortex (n=4) und Patienten mit umschriebenen Läsionen der kortikospinalen Bahnen im Bereich der Corona radiata oder Capsula interna (n=5) untersucht (Abb. 4.11). Die transkranielle magnetische Kortexstimulation wurde im Abstand von 2 bis 15 Tagen (im Mittel 6 ± 4 Tage) zum Infarktereignis durchgeführt (Tab. 4.7). Läsionslokalisation und TMS-Befunde verschiedener subkortikaler Infarkttypen werden exemplarisch in den Abbildungen 4.12 - 4.14 dargestellt.

Bei fokaler Stimulation des motorischen Kortex der *betroffenen Hemisphäre* wurde bei sieben Patienten auch bei Verwendung maximaler Reizstärke kein Muskelsummenaktionspotential im kontralateralen M. interosseus dorsalis I ausgelöst. Bei zwei Patienten traten kontralaterale Muskelantworten mit niedriger Amplitude ($\leq 1,5$ mV; baseline-to-peak) und bei drei Patienten hochgradig amplitudengeminderte Antworten (MSAP-Amplitude ≤ 0.2 mV) auf. Die Gesamtlatenz und ZML der Handmuskelantworten lagen innerhalb der Norm. Die ZML der betroffenen Hand war im Seitenvergleich um durchschnittlich 1.2 ± 0.7 ms (0.4 - 2.0 ms) verlängert.

Bei allen Patienten war eine transkallosale Inhibition im M. interosseus dorsalis ipsilateral zur betroffenen Hemisphäre nachweisbar (Tab. 4.8). Die TI-Latenz war stets regelrecht. und die Dauer der TI lag bei 12 von 13 Patienten innerhalb des Normbereiches. Im Vergleich zu Probanden war die mittlere TI-Dauer in Handmuskeln ipsilateral zur läsionellen Hemisphäre signifikant länger (Tab. 4.9).

Bei fokaler Reizung des motorischen Kortex der *nicht-läsionellen Hemisphäre* wurden exzitatorische Antworten in kontralateralen Handmuskeln mit regelrechter Amplitude und Latenz ausgelöst. Hinsichtlich der Reizschwelle bestand kein Unterschied zwischen Probanden ($40 \pm 6\%$) und Patienten ($39 \pm 10\%$). Gesamtlatenz, zentrale und periphere motorische Latenz und Amplitude der bei fokaler Reizung der nicht-betroffenen Hemisphäre ausgelösten kontralateralen Handmuskelantworten unterschieden sich nicht signifikant von denen der Probanden (Tab. 4.9).

Bei keinem Patienten waren ipsilaterale Handmuskelantworten auszulösen.

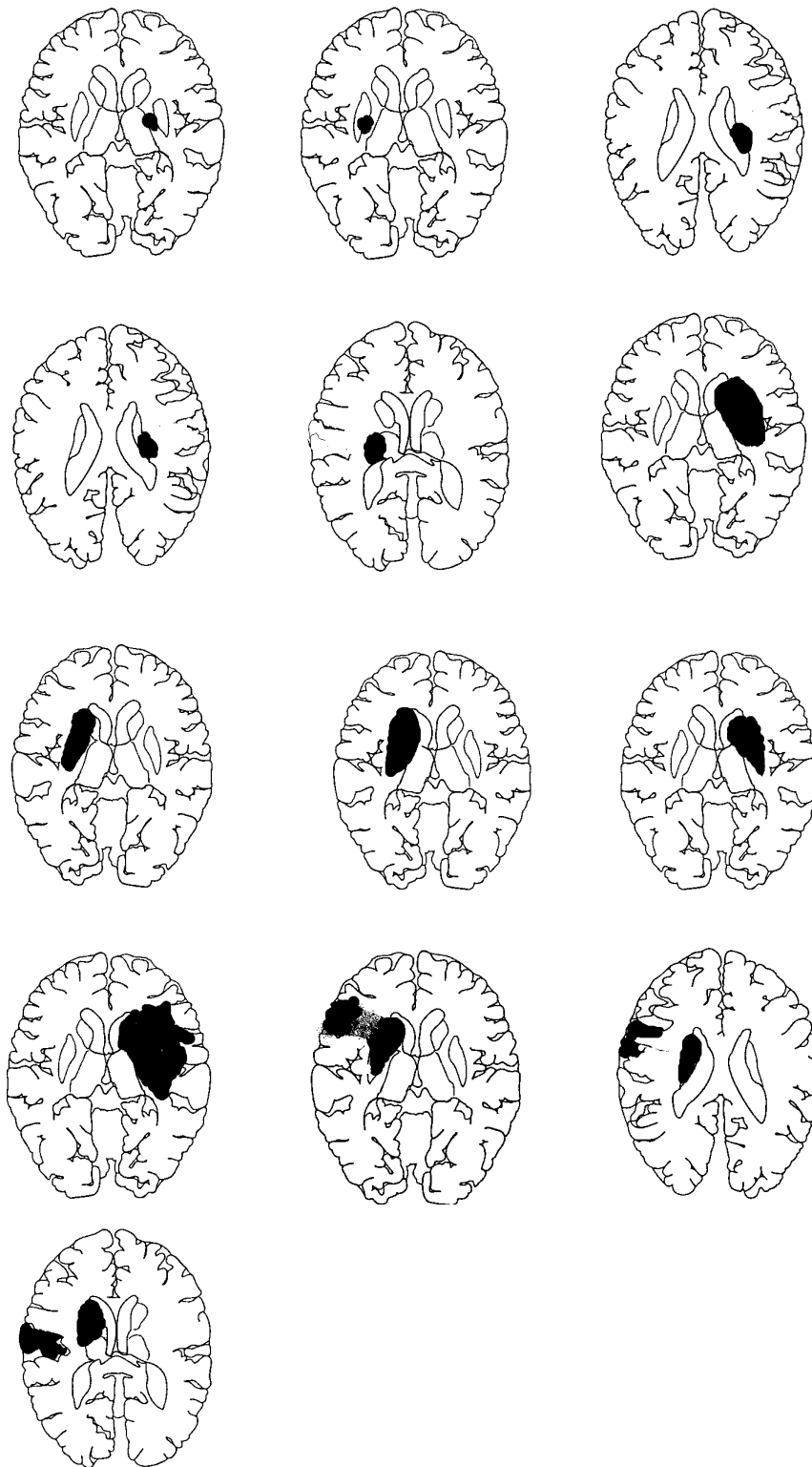


Abb. 4.13. Schematische Darstellung der Lokalisation und Ausdehnung der subkortikalen Infarkte von 13 Patienten.

Tab. 4.9. Biographische Daten, klinische und elektrophysiologische Befunde der Patienten mit subkortikalen ischämischen Infarkten. Die transkranielle Magnetstimulation des Handrepräsentationsgebietes des motorischen Kortex erfolgte mit einer fokalen Spule und einer Reizstärke von 80% der max. Geräteleistung. EMG-Registrierung der Muskelsummenaktionspotentiale (MSAP) vom M. interosseus dorsalis I (ID) beidseits.

Pat.	Alter / Geschlecht	Infarktlokalisation*		Hand- motorik	TMS - Infarktseite	
					ID kontralateral	ID ipsilateral
1	61/m	Capsula interna	links	KG 0-1	Ø MSAP	normw. TI
2	79/w	Capsula interna	rechts	KG 1-2	Ø MSAP	normw. TI
3	58/m	Corona radiata	links	KG 2	Amplitude ↓↓	normw. TI
4	62/w	Corona radiata	links	KG 1	Amplitude ↓	normw. TI
5	81/w	Capsula interna	rechts	KG 1-2	Amplitude ↓↓	normw. TI
6	62/w	LS	links	KG 0	Ø MSAP	normw. TI
7	62/m	LS	rechts	KG 0	Ø MSAP	normw. TI
8	64/m	LS	rechts	KG 0	Ø MSAP	normw. TI
9	62/m	LS	links	KG 0-1	Amplitude ↓↓	TI-Dauer (↑)
10	40/m	LS + Cortical	links	KG 0	Ø MSAP	normw. TI
11	54/m	LS + Cortical	rechts	KG 0	Ø MSAP	normw. TI
12	57/w	LS+ Cortical	rechts	KG 0	Ø MSAP	normw. TI
13	51/m	LS + Cortical	rechts	KG 1-2	Amplitude ↓	normw. TI

* LS= Versorgungsgebiet der lenticostriären Arterien

MSAP-Amplituden: ↓ ≤ 1.5 mV; ↓↓ ≤ 0.2 mV

Tab. 4.10. Fokale TMS und Registrierung der Reizeffekte im M. interosseus dorsalis I kontralateral zur nicht-läsionellen Hemisphäre (n = 12 Patienten) oder gereizten Hemisphäre bei den Probanden (n = 25). Angegeben sind Mittelwert und Standardabweichung sowie die Ergebnisse des Mann-Whitney-U Tests für unverbundene Stichproben (*ns* = nicht signifikant)

	Probanden	Patienten	
Gesamtlatenz (ms)	21,1 ± 1,7	21,8 ± 1,8	<i>ns</i>
Amplitude (mV)	4,4 ± 0,8	4,1 ± 0,8	<i>ns</i>
PI (ms)	195 ± 35	201 ± 46	<i>ns</i>
TI-Latenz	36,6 ± 3,3	37,0 ± 3,6	<i>ns</i>
TI-Dauer	28,0 ± 4,1	32,2 ± 3,3	<i>p = 0.01</i>

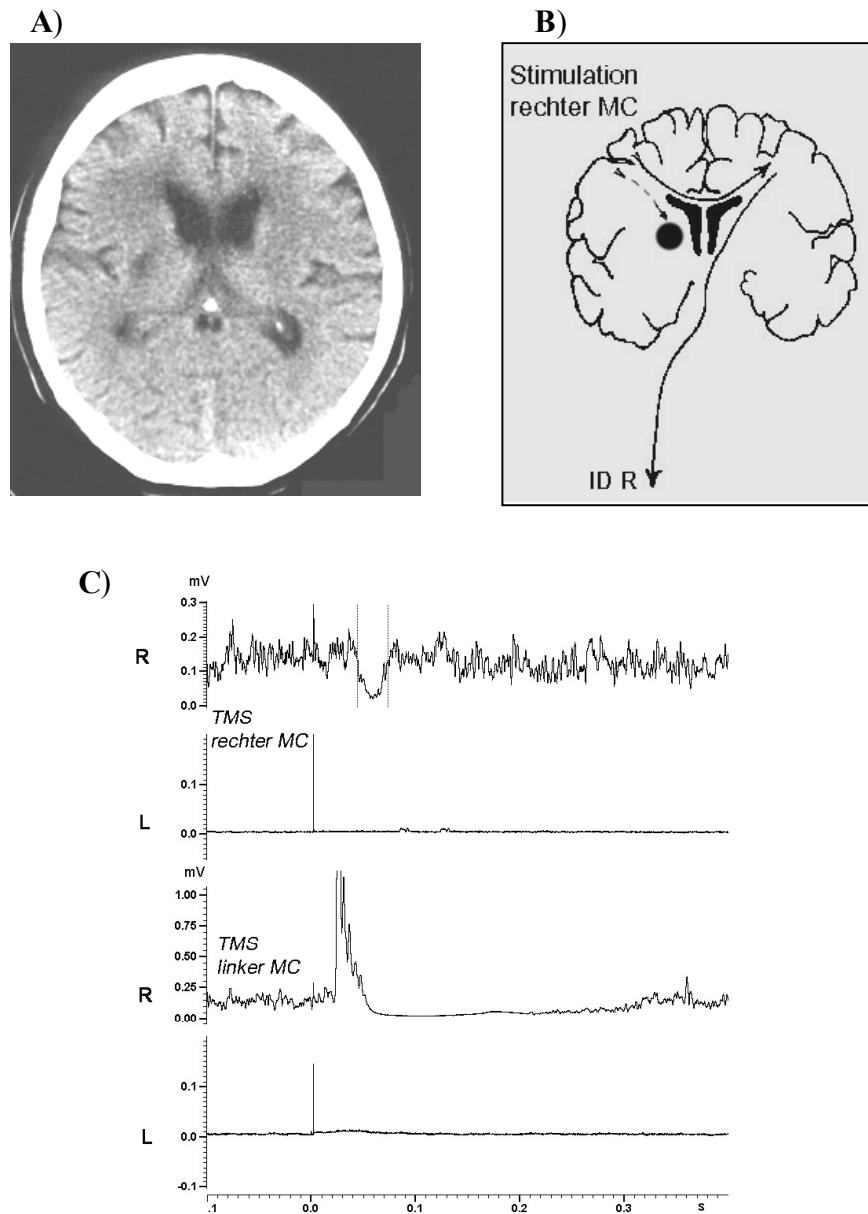


Abb. 4.14. A) CCT einer 79-jährigen Patientin mit einem Capsula interna Infarkt rechts. B) Schematische Darstellung der durch die fokale TMS des rechten Motorcortex (MC) aktivierten kortikospinalen und kallosalen Bahnsysteme. Unterbrechung der absteigenden motorischen Bahnen rechts durch den lakunären Infarkt kaudal der Balkenstrahlung. C) Rektifizierte und gemittelte EMG-Registrierungen vom M. interosseus dorsalis I (ID): Obere EMG-Registrierungen: Bei *TMS des rechten MC* ist keine kontralaterale exzitatorische Muskelantwort, aber eine Inhibition tonischer EMG-Aktivität im ipsilateralen ID (TI-Latenz 41 ms, TI-Dauer 30 ms) zu registrieren (erhaltene transkallosale Inhibition). Untere EMG-Registrierungen: Die *TMS des linken MC* löst eine exzitatorische Antwort (Latenz 19.8 ms, Amplitude 3,4 mV) im rechten ID aus, aber keine ipsilateralen exzitatorischen Antworten im linken ID.

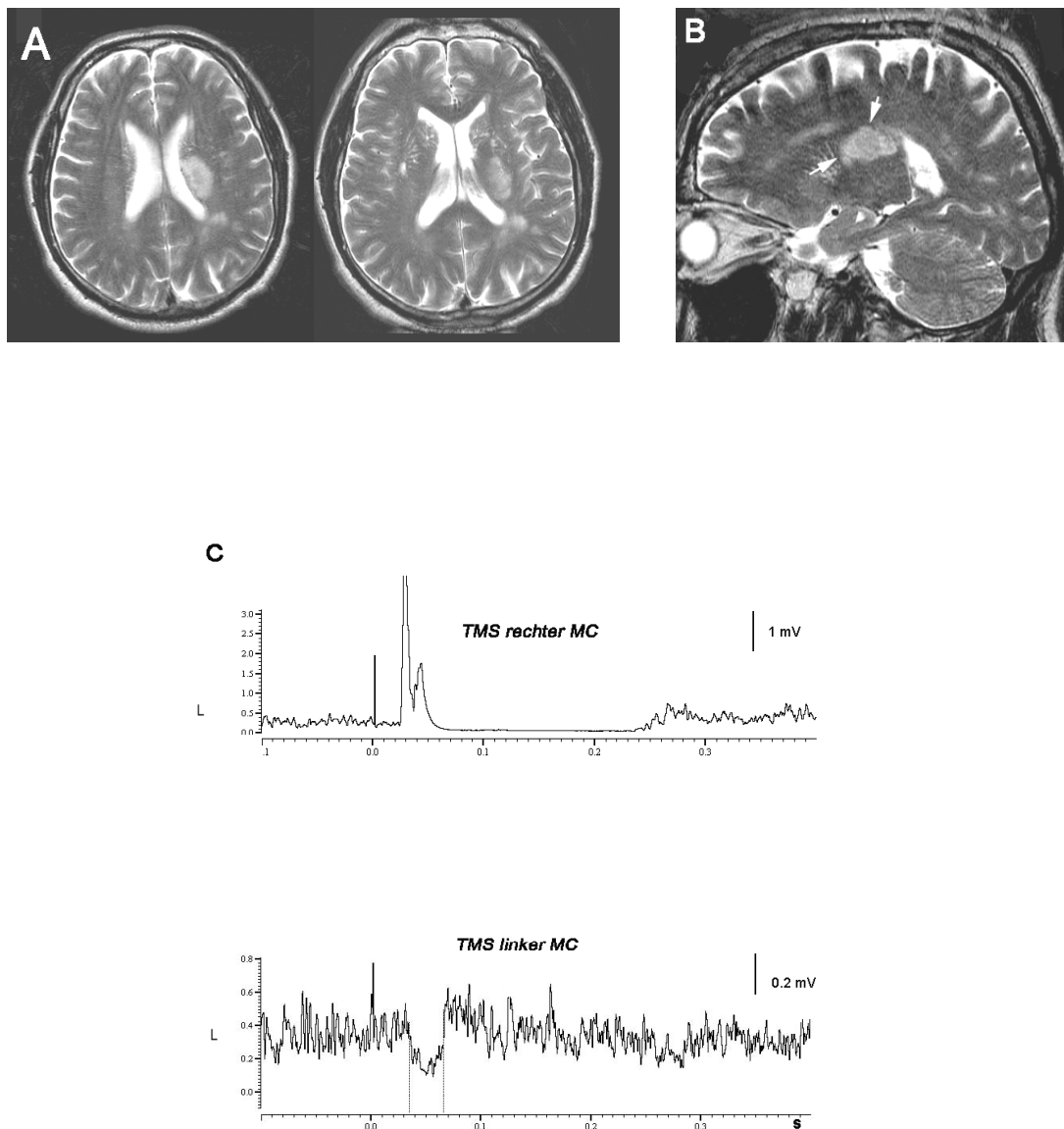


Abb. 4.15. Transversales (A) und sagittales (B) T2-gewichtetes MRT: Ischämischer Infarkt im Versorgungsgebiet der A. choroidea anterior rechts unter Aussparung der Balkenstrahlung. (C) Rektifizierte und gemittelte EMG-Registrierungen (n=20) vom M. interosseus dorsalis I (ID) links unter tonischer Vorinnervation. Registrierungsdauer 500 ms. Exzitatorische Muskelantwort mit postexzitatorischer Inhibition nach fokaler TMS des rechten Motorcortex. Inhibition der EMG-Aktivität bei Reizung des ipsilateralen linken Motorcortex (TI-Latenz 33.6 ms, TI-Dauer 32.8 ms).

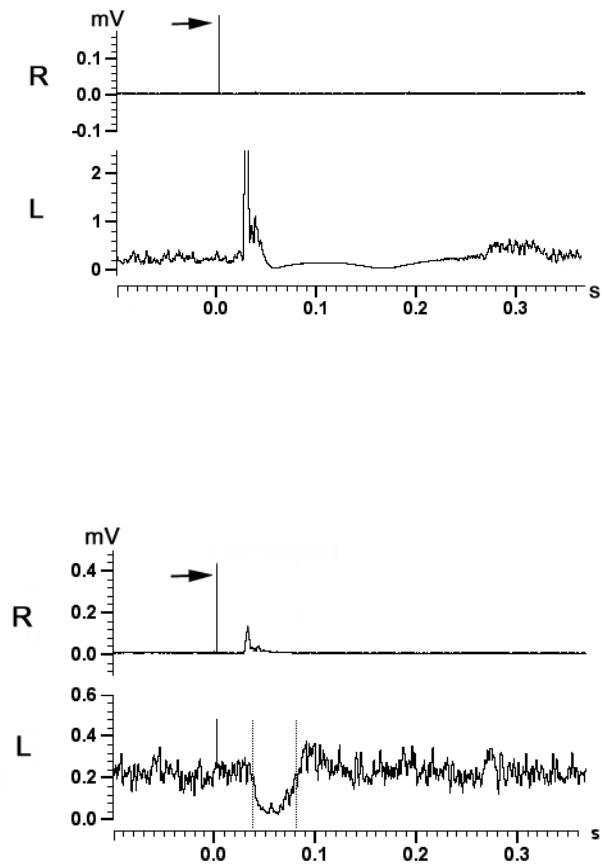


Abb. 4.16. (A) CCT: Ischämischer sekundär hämorrhagisch transformierter Infarkt im Versorgungsgebiet der lenticostriären Arterien links. (B) Rektifizierte und gemittelte EMG-Registrierungen ($n=20$) vom ID bds.. Bei fokaler TMS des linken Motorcortex (MC) wird eine exzitatorische Muskelantwort mit einer pathologisch erniedrigten Amplitude (0.13 mV) und im Seitenvergleich verlängerter Latenz (26.8 ms) im rechten ID und eine Inhibition tonischer EMG-Aktivität im linken ID ausgelöst. Vertikale Linien markieren Beginn und Ende der transkallosalen Inhibition (TI-Latenz 36.8 ms, TI-Dauer 42.0 ms)

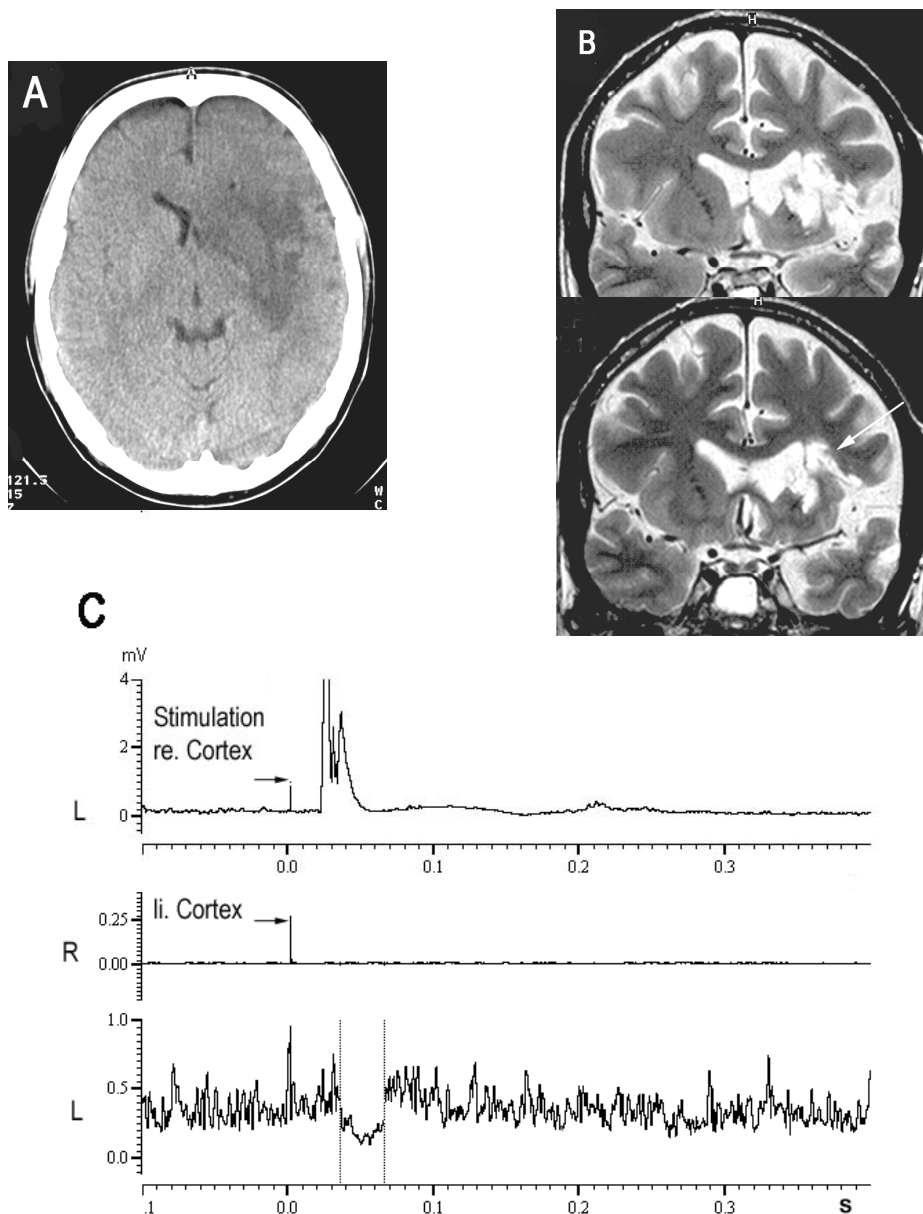


Abb. 4.17. Lenticostriatärer Infarkt links (A) in der CCT am 3. Tag und (B) coronaren MRT (5. Woche). Unterbrechung der kortikospinalen Bahnen durch subkortikale Läsion (←) kaudal der Balkenstrahlung. (C) Rektifizierte und gemittelte EMG-Registrierungen (n=20) vom M. interosseus dorsalis I (ID) nach fokaler Stimulation des rechten (obere Spur) und linken Motorcortex (mittlere und untere Spur). Registrierungsdauer 100 ms vor und 400 ms nach dem Reiz. Exzitatorische Antwort im linken ID (Latenz 20.2ms) nach TMS des rechten Motorcortex. Bei Reizung über der läsionellen Hemisphäre wird keine Muskelantwort im rechten ID ausgelöst, jedoch eine kallosal vermittelte Inhibition tonischer EMG-Aktivität im linken ID. Vertikale Linien markieren Beginn und Ende der transkallosalen Inhibition (TI-Latenz 32.8 ms, TI-Dauer 30.6 ms).

Transkranielle magnetische Doppelstimulation des motorischen Kortex

Es wurde eine transkranielle magnetische Kortexstimulation der nicht-betroffenen Hemisphäre mit Doppelreizen in Interstimulusintervallen (ISI) von 1 – 15 ms durchgeführt. Die Registrierung der Muskelsummenaktionspotentiale erfolgte vom kontralateralen M. interosseus dorsalis I (ID) in Muskelruhe. Es wurden jeweils 10 Doppelreize pro ISI appliziert und eine MEP-Ratio berechnet (Abb. 4.18).

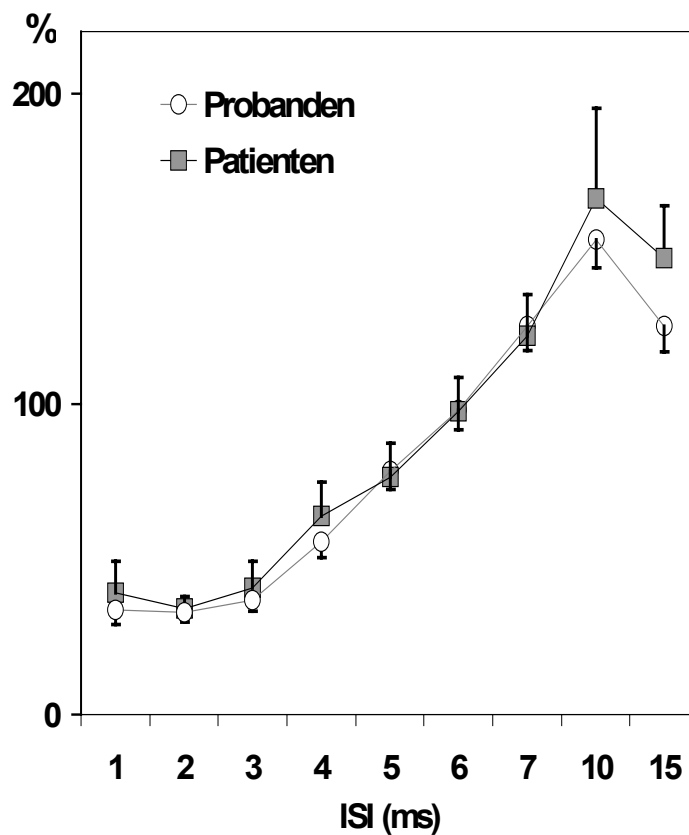


Abb. 4.18. Transkranielle magnetische Doppelstimulation der nicht-betroffenen Hemisphäre bei Patienten mit subkortikalem Infarkt. Im Vergleich zu Probanden sind keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Inhibition und Fazilitierung nachweisbar. Angegeben sind Mittelwerte und Standardfehler der MEP-Ratio (Amplitude der konditionierten Testreizantwort in % der nicht-konditionierten Testreiz-Antwort).

Zur weiteren Auswertung wurden die MEP-Ratios der Interstimulus-Intervalle von 2 - 4 ms, 5 - 6 ms und von 7 bis 15 ms zusammengefaßt und mit dem Mann-Whitney-U-Test für unverbundene Stichproben auf Unterschiede geprüft. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den MEP-Ratios der Probanden und Patienten (Tab. 4.11).

Tab. 4.11. Intrakortikale Inhibition und Fazilitierung bei Patienten mit subkortikalen Infarkten und Probanden. Angegeben sind Mittelwert und Standardfehler der MEP-Ratios (Amplitude der konditionierten Testreizantwort in % der nicht-konditionierten Testreizantwort). Die MEP-Ratios der Probanden und Patienten unterschieden sich nicht (*ns* = nicht signifikant).

ISI	2 - 4 ms	5 - 6 ms	10-15 ms
Probanden	37 ± 7 %	84 ± 14 %	124 ± 9 %
Patienten	39 ± 5 %	81 ± 10 %	144 ± 15 %
	<i>ns</i>	<i>ns</i>	<i>ns</i>

5 Diskussion

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit Fragen zur Pathophysiologie neuronaler Funktion des motorischen Kortex bei zerebraler Minderperfusion und zu Reorganisationsprozessen nach ischämischen Hirnläsionen. Hierbei gelangen neurophysiologische Untersuchungsparadigmen der transkraniellen magnetischen Kortexstimulation bei Patienten mit einer hemisphäriellen Minderperfusion (Ischämiemodell) und bei Patienten mit ischämischen Infarkten (Läsionsmodell) zur Anwendung. Die Diskussion der Untersuchungsergebnisse soll im folgenden zur besseren Übersicht getrennt erfolgen.

5.1 TMS-Studien bei hemisphärieller Minderperfusion

Es wurde mit der TMS der Einfluß einer unterschiedlich ausgeprägten Perfusionsminderung auf die Leitfunktion kortikospinaler und durch den Balken projizierender Faserverbindungen sowie auf die Aktivierbarkeit exzitatorischer und inhibitorischer Neurone im motorischen Kortex untersucht. Hierzu erfolgte eine Untersuchung von Patienten mit einer Okklusion bzw. hochgradigen Stenose der A. carotis interna (Ischämiemodell). Das Ausmaß der hämodynamischen Beeinträchtigung durch die extrakranielle Gefäßokklusion wurde basierend auf Messungen der zerebrovaskulären Reservekapazität in zwei Stadien (HPM 0 und I) eingeteilt. Dies stellt ein etabliertes Verfahren zur Beurteilung der zerebralen Hämodynamik dar anhand dessen Rückschlüsse auf das Vorliegen einer hemisphäriellen Perfusionsminderung gezogen werden können (Powers et al. 1991, Sugimori et al. 1995, Derdeyn et al. 1999a, Vernieri et al. 1999). Die Stadieneinteilung erfolgt in Anlehnung an das pathophysiologische Konzept von Powers und Mitarbeitern (Powers & Raichle 1985, Powers et al. 1991). Im Stadium 0 (erhaltene CVR) wird durch autoregulatorische Mechanismen die zerebrale Durchblutung annähernd konstant gehalten. Die hemisphärielle Perfusion ist nicht oder nur geringgradig vermindert. Im Stadium I ist die zerebrovaskuläre Reservekapazität erschöpft und der Abfall des zerebralen Perfusionsdrucks kann nicht mehr durch autoregulatorische Mechanismen kompensiert werden, so daß eine Perfusionsminderung eintritt.

Einschränkend muß erwähnt werden, daß die Einteilung anhand der CVR nur eine grobe Differenzierung in Patienten mit und ohne hemisphärielle Perfusionsminderung ermöglicht. Die in der vorliegenden Arbeit genutzte operationale Definition einer hemisphäriellen Perfusionsminderung erlaubt keine Aussagen über regionale zerebrale Blutflusswerte (ml/100g/min) bzw. über das Ausmaß der Durchblutungsminde rung innerhalb der betroffenen Hemisphäre. Der Nachweis einer erloschenen CVR hat jedoch einen hohen prädiktiven Wert hinsichtlich des Vorliegens einer ausgeprägten hemisphäriellen

Perfusionsminderung und der Ausbildung hämodynamischer Infarkte (Brown et al. 1986, Weiller et al. 1991, Kleiser et al. 1991, Baumgartner & Regard 1994). Dies bestätigte sich auch in den durchgeführten MRT-Studien, die nur bei Patienten mit einer HPM I (erloschene CVR) Grenzzonenischämien nachweisen konnten.

Die in der vorliegenden Arbeit zu prüfende Hypothese war, daß eine hemisphärielle Perfusionsminderung eine selektive Funktionsstörung neuronaler Strukturen des motorischen Kortex bzw. seiner kortikospinalen oder kallosalen Efferenzen induziert.

Diese Hypothese wird durch die Ergebnisse der durchgeführten Magnetstimulationsuntersuchungen weitgehend bestätigt. Erstmals konnte gezeigt werden, daß sich eine Durchblutungs-minderung präferentiell auf *kallosal vermittelte inhibitorische Reizeffekte* der TMS auswirkt.

Ein Hauptbefund war, daß bei Patienten mit einer hemisphäriellen Perfusionsminderung (HPM I) im Vergleich zu gesunden Versuchspersonen und Patienten mit fehlender oder nur geringer hämodynamischer Beeinträchtigung (HPM 0) die *Dauer der transkallosalen Inhibition* signifikant verlängert war. Keine Unterschiede hingegen waren zwischen den Gruppen hinsichtlich der kortikospinal vermittelten exzitatorischen und inhibitorischen Reizeffekte der TMS nachzuweisen.

Die Einzelfallanalyse ergab, daß die obere Normwertgrenze für die TI-Dauer bei mehr als 2/3 der Patienten mit einer HPM I überschritten wurde. Die pathologische Verlängerung der TI war nicht an eine Beeinträchtigung der kortikospinalen Leitfunktion oder Veränderung der postexzitatorischen Inhibition gekoppelt. Weniger als 1/5 der Patienten mit HPM I zeigten eine verringerte transkraniale Aktivierbarkeit des kortikospinalen Systems. Bei regelrechter zentraler motorischer Leitungszeit war die Reizschwelle der betroffenen Hemisphäre erhöht und die Amplitude der kontralateralen Handmuskelantworten erniedrigt. Dies könnte durch eine verminderte transsynaptische Erregbarkeit der kortikospinalen Neurone bedingt sein, wie sie auch in tierexperimentellen Untersuchungen nach einer moderaten Ischämie gefunden wurde (Bolay & Dalkara 1998, Bolay et al. 2000). Eine andere Möglichkeit wäre eine strukturelle Schädigung kortikospinal projizierender Neurone innerhalb des motorischen Kortex, die auch bei einer unauffälligen bildgebenden Darstellung nicht ausgeschlossen werden kann (Lassen et al. 1983). Die regelrechten zentralen Latenzzeiten wären hierbei als Ausdruck einer ungestörten Leitfunktion der erhaltenen kortikospinalen Neurone zu interpretieren. Eine bei Schlaganfallpatienten beschriebene pathologische Verkürzung oder Verlängerung der postexzitatorischen Inhibition, (Schnitzler & Benecke 1994, Braune & Fritz 1995, Catano et al. 1997a, 1997b, Ahonen et al. 1998) zeigte keiner der untersuchten Patienten mit HPM I. Auch war anhand der zur Erfassung relativer

Seitendifferenzen berechneten PI-Ratio kein Trend zu einer einseitigen Verkürzung oder Verlängerung der PI nachweisbar.

Wie ist die präferentielle Störung der interhemisphärischen Inhibition bei Patienten mit einer hemisphärischen Perfusionsminderung (HPM I) zu erklären?

Human- und tierexperimentelle Studien haben gezeigt, daß durch eine moderate Ischämie infolge eines extrakraniellen Gefäßverschlusses eine selektive Schädigung kortikaler Neurone hervorgerufen werden kann (Nedergaard et al. 1988, Graham 1992, Garcia et al. 1996, Yamauchi et al. 2000). Als besonders vulnerabel gegenüber einer Ischämie gelten die in der Kortexschicht III gelegenen Pyramidenzellen (Jones et al. 1979, Graham 1992), deren Efferenzen überwiegend in den Schichten III-IV kontralateraler homologer Kortexareale enden (Jones et al. 1979, Rouiller et al. 1994). Über dieses durch das Corpus callosum laufende Fasersystem wird das mit der TMS nachweisbare Phänomen der interhemisphärischen Inhibition vermittelt (Ferber et al. 1993, Meyer et al. 1995, 1998a). Hierbei werden durch die transkranielle Kortexstimulation kallosal projizierende Neurone erregt, die über eine Aktivierung inhibitorischer Interneurone im kontralateralen motorischen Kortex kortikospinal projizierende Pyramidenzellen hemmen (Ferber et al. 1993, Di Lazzaro 1999b).

Eine Erklärungsmöglichkeit für die Störung der interhemisphärischen Inhibition bei den Patienten wäre eine *ischämisch bedingte Läsion bzw. Degeneration der kallosalen Neurone* oder ihrer Afferenzen. Die präferentielle Störung der TI ohne begleitende Beeinträchtigung der kortikospinalen Leitfunktion könnte durch eine selektive Schädigung kallosal projizierender kortikaler Neurone aufgrund ihrer besonderen Vulnerabilität gegenüber einer Ischämie erklärt werden. Mit einer solcher Annahme ist aber das Muster der beobachteten TI-Veränderungen nur bedingt vereinbar. So wäre bei einem Untergang kallosaler Neurone zunächst eine Abnahme der Ausprägung der Inhibition zu erwarten (Meyer et al. 1998b, Meyer et al. 1999). Die Mehrzahl der Patienten mit HPM I zeigte jedoch eine Verlängerung der TI-Dauer bei regelrechter Latenz und Ausprägung der Inhibition.

Eine andere Erklärungsmöglichkeit für die Störung der interhemisphärischen Inhibition ist eine *Beeinträchtigung der kallosalen Leitfunktion*. Diese könnte bei Patienten mit HPM I durch eine Schädigung der Balkenstrahlung hervorgerufen werden, welche im besonders ischämiegefährdeten Grenzgebiet der Versorgungsareale der kurzen und langen penetrierenden Marklagerarterien ("internal borderzone") liegt (van den Bergh 1969, Moody et al. 1990). Aufgrund der fehlenden Beeinträchtigung der kortikospinalen Leitfunktion bei der Mehrzahl der Patienten mit HPM I ist anzunehmen, daß die absteigenden motorischen Bahnen durch die Perfusionsminderung im Grenzzonengebiet

nicht oder in geringerem Ausmaß als die kallosalen Fasern geschädigt würden.

Neben einer lokalen strukturellen Schädigung z.B. einer Demyelinisierung von Subpopulationen kallosaler Fasern ist als Ursache der postulierten Reizleitungsstörung auch ein ischämisch bedingter funktioneller "Leitungsblock" zu erwägen. Letzteres würde die Beobachtung einer gestörten interhemisphärischen Inhibition bei Patienten ohne in der Bildgebung nachweisbare subkortikale Läsionen erklären können.

Die bei den Patienten beobachtete Befundkonstellation (Zunahme der TI-Dauer bei fehlender oder nur geringer Latenzverlängerung) ist gut mit dem Konzept einer kallosalen Reizleitungsstörung vereinbar. Die Zunahme der Dauer der transkallosalen Inhibition kann durch eine vermehrte Dispersion der Reizleitung erklärt werden, die wahrscheinlich durch die funktionelle oder strukturelle Schädigung nur eines kleinen Teiles kallosaler Fasern bedingt ist. Hierbei tritt keine Verlängerung der TI-Latenz auf, da über verbliebene intakte raschleitende Balkenfasern die Hemmung des kontralateralen motorischen Kortex ohne Verzögerung vermittelt wird. Erst bei einer zunehmenden Schädigung und Untergang auch raschleitender Balkenfasern wäre neben einer weiteren Zunahme der TI-Dauer eine Latenzverlängerung zu erwarten.

Hinweise darauf, daß eine gestörte kallosale Leitfunktion infolge partieller Faserschädigung zu einer Verlängerung der TI-Dauer führen kann, haben Untersuchungen an Patienten mit Hydrozephalus (Röricht et al. 1998) und multipler Sklerose im Frühstadium (Schmierer et al. 2000) ergeben. So zeigten Patienten mit einem durch den Hydrozephalus deformierten Balken eine pathologisch verlängerte TI-Dauer bei fehlender Latenzverlängerung (Röricht et al. 1998, Meyer et al. 1999). Eine verlängerte TI-Dauer bei normwertiger oder nur gering verlängerter Latenz fand sich auch bei MS-Patienten mit einzelnen Balkenläsionen (Schmierer et al. 2000).

Aufgrund der Analogie der Befunde liegt der Schluß nahe, daß bei Patienten mit einer hemisphäriellen Perfusionsminderung die Störung der interhemisphärischen Inhibition durch eine Beeinträchtigung der kallosalen Leitfunktion hervorgerufen wird. Theoretisch könnten hierfür neben einer Leitungsstörung auch eine kortikale Exzitabilitätsänderung verantwortlich sein. So könnte z.B. eine gesteigerte Aktivierbarkeit kallosaler Neurone die Dauer der transkallosalen Inhibition verlängern. Es liegen aber bislang keine Untersuchungen vor, die einen Einfluß kortikaler Exzitabilitätsänderungen auf das mit der TMS aktivierte, langsam leitende, oligosynaptische kallosale System belegen und eine solche Annahme stützen könnten. Auch ist nicht bekannt, welche funktionelle Bedeutung eine verlängerte interhemisphärische Inhibition haben könnte.

Die neurophysiologische Befundkonstellation und die aus der Literatur zur Pathophysiologie der TI vorliegenden Daten (Röricht et al. 1998, Meyer et al. 1999,

Schmierer et al. 2000) weisen daraufhin, daß die Verlängerung der TI-Dauer bei hemisphärieller Minderperfusion in erster Linie durch eine Störung der kallosalen Leitfunktion verursacht wird. Es ist nicht auszuschliessen, daß andere Faktoren wie eine Degeneration kallosal projizierender Neurone oder Exzitabilitätsänderungen zumindest teilweise an der Verlängerung der TI-Dauer bei hemisphärieller Perfusionsminderung beteiligt sind.

Kortikale Exzitabilitätsänderungen bei hemisphärieller Minderperfusion

In einer weiteren Untersuchung wurde mit einer speziellen transkraniellen Stimulationstechnik, dem Doppelreizparadigma nach Kujirai et al. (1993), die Exzitabilität erregender und hemmender interneuraler Steuermechanismen im motorischen Kortex bestimmt. Die hierbei in die Studie eingeschlossenen Patienten und Probanden unterschieden sich nicht hinsichtlich der motorischen Reizschwellen. Es war jedoch eine selektive Veränderung kortikaler Hemmmechanismen bei Patienten mit hemisphärieller Minderperfusion nachweisbar.

Die vorliegende Untersuchung konnte erstmals ein Zusammenhang zwischen einer hemisphäriellen Perfusionsminderung und einer „*Disinhibition*“ des ipsilateralen motorischen Kortex aufzeigen. Bei Patienten mit einer HPM I war die intrakortikale Inhibition in der betroffenen Hemisphäre (ipsilateral zur Carotisokklusion) signifikant vermindert. Eine Reduktion der intrakortikalen Inhibition war hingegen nicht in der kontralateralen Hemisphäre oder bei Patienten mit einer fehlenden oder nur geringen hemisphäriellen Perfusionsminderung (HPM 0) nachzuweisen.

Die angewandte Doppelreiztechnik erlaubt eine nicht-invasive Untersuchung von Inhibitions- und Fazilitierungsmechanismen innerhalb des motorischen Kortex (Kujirai et al. 1993, Ziemann et al. 1996b, DiLazarro et al. 2000). Hierbei ermöglicht die Messung der intrakortikalen Inhibition und Fazilitierung einen Zugang zur funktionellen Integrität exzitatorischer und inhibitorischer kortikaler Interneurone, welche die Erregbarkeit kortikospinaler Neurone kontrollieren. Neuropharmakologische Studien weisen daraufhin, daß die bei kurzen Interstimulusintervallen (2 - 4 ms) auftretende Hemmung vorwiegend über GABAerge Interneurone vermittelt wird, während die Fazilitierung bei längeren Interstimulusintervallen (7 - 15 ms) wahrscheinlich auf einer Aktivierung exzitatorischer, glutamaterger Interneurone beruht (Ziemann et al. 1996a, 1998a, Werhahn et al. 1999, Di Lazzaro et al. 2000).

Die kortikale Exzitabilität wird wesentlich von der Balance der erregenden und hemmenden Mechanismen bestimmt, wobei GABA als Neurotransmitter eine Schlüsselrolle in der Kontrolle der Exzitabilität einnimmt (Krnjevic et al. 1966, Jones

1993). Für die bei einer Perfusionsminderung auftretende Beeinträchtigung der intrakortikalen Inhibition käme als eine Erklärungsmöglichkeit eine fehlende Hemmung infolge einer Schädigung des GABAergen Systems in Betracht. Diese Annahme ist gut vereinbar mit tierexperimentellen Untersuchungen zur Kortexexzitabilität, die mittels verschiedener *in vivo* und *in vitro* Techniken eine Beeinträchtigung der GABAergen Inhibition nach einer Hypoxie und fokalen Ischämie aufzeigten (Schwartz et al. 1992, Luhmann et al. 1995, Luhmann 1996, Mittmann et al. 1998, Qu et al. 1998).

Eine andere Erklärungsmöglichkeit könnte eine gesteigerte Aktivität exzitatorischer kortikaler Interneurone und der glutamatergen synaptischen Transmission sein, für die sich ebenfalls in tierexperimentellen Läsionsstudien und Ischämie modellen Hinweise ergeben haben (Luhmann 1996, Mittmann et al. 1998, Qu et al. 1998). Dies ist bei den Patienten mit einer hemisphäriellen Perfusionsminderung wenig wahrscheinlich, da bei einer Hyperexzitabilität erregender Interneurone eine deutliche Zunahme der intrakortikalen Fazilitierung zu erwarten wäre. Tatsächlich unterschied sich aber das Ausmaß der intrakortikalen Fazilitierung bei Probanden und Patienten nicht.

Interessanterweise war bei den Patienten auch keine Änderung der postexzitatorischen Inhibition nachzuweisen, die durch eine Aktivierung inhibitorischer Mechanismen im motorischen Kortex generiert werden soll (Schnitzler & Benecke 1994, Brasil-Neto et al. 1995, Hallet 1995, Meyer et al. 2001). Hierbei werden aber höchstwahrscheinlich nicht die gleichen Mechanismen und Strukturen wie bei der intrakortikalen Inhibition aktiviert, was die unterschiedliche Vulnerabilität beider Hemmphänomene gegenüber einer Perfusionsminderung erklären könnte.

Wie auch die vorliegende Untersuchung zeigt, müssen Veränderungen der intrakortikalen Inhibition nicht mit gleichsinnigen Veränderungen der postexzitatorischen Inhibition einhergehen (Ziemann et al. 1996a, Liepert et al. 1998b, Ziemann et al. 1998b, Werhahn et al. 2000, Liepert et al. 2001). Dies stützt die Annahme, daß es sich um zwei weitgehend voneinander unabhängige hemmende Steuermechanismen innerhalb des motorischen Kortex handelt (Hallet 2000).

Für die *Beeinträchtigung der intrakortikalen Inhibition* bei einer Perfusionsminderung könnte eine funktionelle oder strukturelle Schädigung einzelner oder mehrerer Komponenten des GABAergen Systems verantwortlich sein. So ist denkbar, daß bei den Patienten ein selektiver Untergang GABAerger Neurone eingetreten ist, der sich in der konventionellen bildgebenden Diagnostik nicht darstellt (Garcia et al. 1996). Auch wäre eine in Analogie zu tierexperimentellen Befunden eine funktionelle Diskonnektion der inhibitorischen Neurone, eine Modifikation und Funktionsstörung kortikaler GABA-Rezeptoren oder der GABA-Freisetzung zu diskutieren (Übersicht bei Luhmann 1996).

Die vorliegenden Befunde erlauben jedoch keine nähere Charakterisierung der möglichen Schädigungsmechanismen bei einer hemisphärischen Perfusionsminderung. Eine verminderte intrakortikale Hemmung wurde kürzlich auch bei Schlaganfallpatienten mit kortikalen und subkortikalen Läsionen nachgewiesen (Liepert et al. 2000c). Von Liepert und Mitarbeitern wurde angenommen, daß die Disinhibition des motorischen Kortex der läsionellen Hemisphäre weniger durch eine strukturelle Schädigung GABAerger Interneurone, sondern eher durch kompensatorische Mechanismen im Rahmen einer Reorganisation hervorgerufen wird. Bei solchen Reorganisationsprozessen soll u.a. eine Disinhibition durch Ausfall der GABA-vermittelten kortikalen Umfeldhemmung eine Rolle spielen (Alloway et al. 1989, Jacobs & Donoghue 1991).

Es ist nicht auszuschließen, daß bei einzelnen Patienten mit einer hemisphärischen Perfusionsminderung auch adaptive Änderungen der Kortexexzitabilität im Sinne einer Umorganisation aufgetreten sind. Im Gegensatz zu der Studie von Liepert et al. (2000c) wurden aber in der vorliegenden Arbeit keine Patienten mit Territorialinfarkten untersucht. Bei Patienten mit hemisphärischer Perfusionsminderung und fehlendem Läsionsnachweis ist es wenig wahrscheinlich, daß die beobachteten Exzitabilitätsänderungen Ausdruck einer periläsionellen Umorganisation sein sollen.

Zusammenfassend zeigen die vorliegenden Untersuchungen, daß bei einer hemisphärischen Minderperfusion eine präferentielle Störung inhibitorischer Reizeffekte der transkraniellen magnetischen Kortexstimulation auftritt. Bei Patienten mit einer Perfusionsminderung ist die *Dauer der interhemisphärischen Inhibition* verlängert, was als Folge einer Störung der Leitfunktion kallosal projizierender Neurone interpretiert werden kann. Ein zweiter wichtiger Befund ist, daß durch eine Perfusionsminderung die *intrakortikalen Hemmechanismen* beeinträchtigt werden, was auf eine funktionelle Beeinträchtigung oder Schädigung GABAerger Interneurone im motorischen Kortex hinweist. Mit der TMS konnte somit erstmals *in vivo* eine selektive Funktionsstörung von Subpopulationen neuronaler Strukturen bei Patienten mit hemisphärischer Perfusionsminderung nachgewiesen werden. Welche klinische Bedeutung die Beeinträchtigung der interhemisphärischen Inhibition und der intrakortikalen Inhibition hat, ist noch unklar. Es bleibt zukünftigen Studien vorbehalten unter Anwendung spezieller Testverfahren zu prüfen, ob die Veränderung der interhemisphärischen Inhibition mit einer funktionell relevanten Störung des senso-motorischen Transfers zwischen beiden kortikalen Handrepräsentationsgebieten assoziiert ist. Ebenfalls sollte untersucht werden, inwieweit ein Zusammenhang zwischen der Beeinträchtigung der intrakortikalen Hemmechanismen und der Entwicklung und dem Auftreten epileptiformer Entladungen sowie epileptischer Anfälle bei Patienten mit Grenzzonenischämien besteht. Dies könnte zu einem besseren

Verständnis der Pathophysiologie epileptischer Anfälle bei ischämischen Infarkten beitragen.

5.2 TMS-Studien bei ischämischen Infarkten

Leitfunktion und Organisationszustand kortikospinaler und transkallosaler Verbindungen im Akutstadium ischämischer Hirninfarkte

In der vorliegenden Arbeit wurden mit der TMS die Leitfunktion und der Organisationszustand kortikospinaler Efferenzen des motorischen Kortex bei Schlaganfallpatienten im Akutstadium erfaßt. Es wurden Patienten mit ausgedehnten Territorialinfarkten und vollständiger Substanzschädigung des motorischen Kortex untersucht, um so Einflüsse der lädierten Hemisphäre auf die kontralaterale Hemisphäre auszuschliessen und ipsilaterale Muskelantworten wirklich einer Aktivierung der nicht-läsionellen Hemisphäre zuordnen zu können. An Patienten mit subkortikalen Infarkten unterhalb der Balkenstrahlung wurden die Auswirkungen einer "Deefferenzierung" des motorischen Kortex auf die Leitfunktion und Projektionsmuster absteigender motorischer Bahnen untersucht. Zur TMS wurden Stimuli mit Reizstärken bis 100% der maximalen Geräteausgangsleistung über der läsionellen und der nicht-läsionellen Hemisphäre appliziert. Bei Patienten mit einem ausgedehnten Territorialinfarkt konnten durch eine Reizung der betroffenen Hemisphäre keine Handmuskelantworten ausgelöst werden, was auf eine fehlende transkranielle Aktivierbarkeit der ischämisch geschädigten Kortexareale hinweist. Bei subkortikalen Infarkten zeigten mehr als die Hälfte der Patienten ebenfalls keine Reizantworten, während bei den anderen Patienten mit hohen Reizstärken in der paretischen bzw. plegischen Hand amplitudengeminderte Muskelantworten mit normwertigen Latenzzeiten ausgelöst wurden. Hier kann das *Fehlen von Reizantworten* als Ausdruck einer vollständigen Unterbrechung der kortikospinalen Leitfunktion durch den subkortikalen Infarkt interpretiert werden. Die erhöhten Reizschwellen und die Minderung der Antwortamplituden sind wahrscheinlich durch eine läsionsbedingte Reduktion der Anzahl schnell leitender kortikospinaler Bahnen bedingt. Für eine Vermittlung der Reizantworten über andere langsamleitendere deszendierende motorische Fasersysteme wie z.B. über kortiko-retikulo-spinale Bahnen ergibt sich aufgrund der normwertigen Latenzzeiten kein Anhalt.

Diese Befunde stehen im Einklang mit den Ergebnissen anderer TMS-Untersuchungen, die ebenfalls fehlende oder amplitudengeminderte Reizantworten in der Frühphase nach einem Schlaganfall beschreiben (Tsai et al. 1992, Heald et al. 1993, Arac et al. 1994, Rapisarda et al. 1996, Turton et al. 1996, Byrnes et al. 1999, Pennisi et al. 1999). Bei Patienten, die wie auch in der vorliegenden Arbeit eine schwere motorische Funktions-

beeinträchtigung aufwiesen, fand sich besonders häufig eine fehlende Auslösbarkeit von Muskelantworten in der betroffenen Extremität (Tsai et al. 1992, Heald et al. 1993a, Escudero et al. 1998). Weiterführende Vergleiche der Studienergebnisse sind aufgrund der Heterogenität der Patientengruppen in Bezug auf das Infarktalter, die Ausprägung der Parese und der Infarktlokalisation und Ausdehnung nicht möglich.

Für eine Veränderung der kortikospinalen Leitfunktion in der *nicht-läsionellen* Hemisphäre ergaben die Ergebnisse der eigenen wie auch anderer Untersuchungen keinen Anhalt (Catano et al. 1997a, Escudero et al. 1998).

Ipsilaterale Projektionen zu spinalen Handmotoneuronen bei Schlaganfallpatienten

In der vorliegenden Arbeit wurde mit der fokalen TMS zudem geprüft, ob als Ausdruck von Umorganisationsprozessen Änderungen im Projektionsmuster deszendierender motorischer Fasersysteme nach einem Schlaganfall auftreten. Hierbei wurde die Untersuchung auf den Nachweis ipsilateral zu spinalen Handmotoneuronen projizierender Verbindungen fokussiert. Über solche ipsilateralen Bahnen könnte der motorische Kortex der nicht-läsionellen Hemisphäre zur Erholung motorischer Handfunktionen beitragen, indem er die Kontrolle über diejenige Hälfte des Rückenmarkes übernimmt, die durch den Hirninfarkt der Einflüsse kontralateral projizierender Fasern beraubt ist (Lee & Donkellar 1995, Chen et al. 1997a). Auf diese Möglichkeit der Funktionsrestitution weisen auch die Ergebnisse mehrerer Magnetstimulationsuntersuchungen von Patienten mit frühkindlich erworbenen Hemisphärenläsionen und einer erstaunlich guten motorischen Restfunktion in der kontralateral gelegenen oberen Extremität hin (Benecke et al. 1991, Carr et al. 1993, Nirkko et al. 1997, Balbi et al. 2000). Bei Reizung der nicht-läsionellen Hemisphäre wurden bei diesen Patienten ipsilaterale Handmuskelantworten mit kurzer Latenz beobachtet, was als Hinweis auf eine kompensatorische Funktionsübernahme durch schnell-leitende ipsilaterale Bahnsysteme gewertet wurde (Benecke et al. 1991, Eyre et al. 2001).

Inwiefern auch nach Abschluß der Hirnreifung oder im Erwachsenenalter erworbenen Schädigungen exzitatorische Antworten in ipsilateralen Handmuskeln bei Stimulation der nicht-geschädigten Hemisphäre auftreten und ob diese von funktioneller Relevanz sind, ist aus den bislang durchgeführten Magnetstimulationsstudien, die widersprüchliche Befunde ergaben, nicht sicher abzuleiten (Palmer et al. 1993, Caramia et al. 1996, Turton et al. 1996, Wassermann et al. 1996, Netz et al. 1997, Alagona et al. 2001, Eyre et al. 2001).

Die eigenen Untersuchungen wurden an Patienten mit einer hochgradigen Parese oder

Plegie der Hand infolge eines großen Hemisphäreninfarktes oder einer subkortikalen Läsion der absteigenden motorischen Bahnen durchgeführt. Die TMS-Untersuchungen ergaben, daß bei weder bei Patienten mit einem ausgedehnten Mediainfarkt noch bei subkortikalen Infarkten ipsilaterale Handmuskelantworten (ipsilateral motor evoked potentials; iMEPs) auslösbar sind. Die vorliegende Untersuchung weist darauf hin, daß wahrscheinlich im Akutstadium nach einem Schlaganfall zunächst keine ipsilateral zu spinalen Handmotoneuronen projizierende Bahnsysteme aktivierbar sind. Eine wichtiger Einwand gegen eine Verallgemeinerung dieser Befunde ist die Beschränkung der Untersuchung auf die ausgewählte Patientengruppe.

Aus den Untersuchungsbefunden der Infarktpatienten mit kompletter Substanzschädigung des motorischen Kortex und der Balkenstrahlung konnten Rückschlüsse auf die Auswirkungen einer läsionsbedingten Enthemmung ("Disinhibition") auf die transkranielle Aktivierbarkeit ipsilateraler Bahnsysteme abgeleitet werden. Sie zeigen, daß auch wenn die nicht-läsionelle Hemisphäre aller hemmenden Einflüsse von kontralateral beraubt ist, keine Demaskierung vorbestehender ipsilateraler Bahnsysteme zu spinalen Handmotoneuronen auftritt. Die Gültigkeit dieser Aussage ist auf die untersuchte Akutphase nach einem Schlaganfall beschränkt. Möglicherweise setzen erst zu einem späteren Zeitpunkt Umorganisationsprozesse ein, die zu einer Demaskierung ipsilateral projizierender Bahnsysteme führen.

Der Vergleich der eigenen Ergebnisse mit der Literatur fokussiert sich auf Untersuchungen an Schlaganfallpatienten, in denen ebenfalls mit der TMS Änderungen des Projektionsmusters zu den spinalen Handmotoneuronen untersucht wurden. Die Beschränkung auf Handmuskelantworten ist insofern sinnvoll, als dass ipsilaterale exzitatorische Antworten in proximalen Armmuskeln auch bei gesunden Probanden auslösbar sind (Wassermann et al. 1994, Kühn et al. 2000, Eyre et al. 2001) und daher nicht sicher einer postläsionellen Reorganisation zugeordnet werden können.

In Übereinstimmung mit der vorliegenden Arbeit beobachteten auch Palmer et al. (1993) und Wassermann et al. (1996) bei Schlaganfallpatienten keine *ipsilateralen* Handmuskelantworten. Es liegen aber auch mehrere Studien vor, die ipsilaterale Handmuskelantworten bei Schlaganfallpatienten beschreiben (Caramia et al. 1996, Turton et al. 1996, Trompetto et al. 2000, Alagona et al. 2001). Eine Erklärungsmöglichkeit hierfür könnte sein, daß im Gegensatz zur vorliegenden Arbeit auch Patienten mit gering oder mäßig ausgeprägten Paresen untersucht wurden. So ist bei geringgradigen Paresen die Fähigkeit zur tonischen Vorinnervation der Zielmuskeln erhalten, was die Auslösbarkeit ipsilateraler Antworten fasilitieren soll (Wassermann et al. 1994, Turton et al. 1996, Netz et al. 1997).

Neben unterschiedlichen Patientengruppen wird ein Vergleich der Studien zu ipsilateralen Antworten auch durch die Nutzung unterschiedlicher Reiztechniken (nicht-fokale vs. fokale TMS) erschwert.

So ist bei Verwendung eines nicht-fokalen Reizverfahren nicht auszuschliessen, daß vermeintlich ipsilaterale Antworten durch eine Mitaktivierung des kontralateralen motorischen Kortex ausgelöst werden. Caramia und Mitarbeiter (1996) fanden z.B. bei allen Patienten nach Stimulation der betroffenen und der nicht-läsionellen Hemisphäre "ipsilaterale" Handmuskelantworten, die eine kürzere Latenz als die kontralateralen Antworten aufwiesen. Ob hierbei wirklich über ipsilaterale Bahnen vermittelte Antworten registriert wurden, erscheint fraglich, da zur Kortextstimulation polyphasische Pulse über eine runde Spule appliziert wurden und somit keine hemispärenselektive Reizung erfolgte (Claus et al. 1990, Meyer et al. 1990,1991). Trompetto und Mitarbeiter (2000) setzten zur transkraniellen Stimulation ebenfalls eine runde Spule ein und beobachteten bei Applikation von Reizen mit maximaler Intensität bei mehr als der Hälfte der Patienten ipsilaterale Antworten. Auch bei der Interpretation dieser Befunde ist zu bedenken, daß bei Verwendung einer nicht-fokalen Spule und maximaler Reizintensitäten eine transkranielle Aktivierung beider Cortices und kortikospinal vermittelte Auslösung kontralateraler Antworten in beiden Händen nicht ausgeschlossen werden kann. Als Hinweis auf eine mögliche Coaktivierung der kontralateralen Hemisphäre könnte der Befund gewertet werden, daß "ipsilaterale" Antworten nur in der Hand beobachtet wurden, in der auch bei kontralateraler Stimulation Muskelantworten auslösbar waren. Interessanterweise zeigte kein Patient mit fehlenden Handmuskelantworten bei Stimulation der geschädigten Hemisphäre *ipsilaterale MEPs* bei Reizung der nicht-läsionellen Hemisphäre.

Turton und Mitarbeiter (1996) weisen darauf hin, daß auch bei Verwendung einer fokalen achtförmigen Spule eine Coaktivierung der kontralateralen Hemisphäre auftreten kann. So ragt bei postero-anteriorer Spulenausrichtung eine Halbspule über die Mittellinie hinaus und deren Spulenwindungen kommen über der kontralateralen Hemisphäre zu liegen, wo mit hohen Reizstärken eine Aktivierung kortikospinaler Neurone auslösbar ist. Dies zeigen auch eigenen Beobachtungen an einem Patienten mit komplettem Mediainfarkt, bei dem die fokale TMS (postero-anteriore Spulenausrichtung, Reizstärke $\geq 80\%$) über der infarzierten Hemisphäre exzitatorische Muskelantworten in der ipsilateralen, nicht-betroffenen Hand auslöste. Dieser Befund war bei der ausgedehnten hemisphäriellen Läsion nicht durch eine Aktivierung ipsilateraler Bahnsysteme zu erklären und konnte durch weitere Untersuchungen zum Einfluß der Spulenorientierung einer transkraniellen Aktivierung kortikospinaler Neurone der nicht-läsionellen

Hemisphäre zugeordnet werden.

Möglicherweise wurden durch eine Coaktivierung kontralateraler Kortexareale auch die Ergebnisse der Untersuchungen von Alagona und Mitarbeitern (2001) beeinflusst, die bei Schlaganfallpatienten nur bei Stimulation der läsionellen Hemisphäre mit maximaler Reizstärke und postero-anteriorer Ausrichtung der Spulenachse ipsilaterale Muskelantworten registrierten. Analog zu dem obig beschriebenen Beobachtungen bei einem großen Hemisphäreninfarkt, traten bei latero-medialer Spulenausrichtung, bei der beide Halbspulen über der betroffenen Hemisphäre lagen, solche exzitatorischen Muskelantworten in der gesunden Extremität nicht mehr auf.

Ipsilaterale Handmuskelantworten hingegen, bei denen eine Coaktivierung als Ursache weitestgehend auszuschliessen ist, sind von Turton et al. (1996) und Netz et al. (1997) bei einzelnen Schlaganfallpatienten beobachtet worden. Die Befunde wurden überwiegend im chronischen Infarktstadium erhoben und sind somit nicht unmittelbar auf das von uns untersuchte Akutstadium ischämischer Infarkte übertragbar.

Interessanterweise traten die von Netz und Mitarbeitern (1997) beschriebenen ipsilateralen Handmuskelantworten nur unter tonischer Vorinnervation auf. Sie zeigten eine deutliche Latenzverzögerung von durchschnittlich 6 ms gegenüber kontralateralen Handmuskelantworten, was als Hinweis auf eine Vermittlung über oligosynaptische Bahnsysteme gewertet wurde. Die auftretenden ipsilateralen Muskelantworten könnten aber auch eine Komponente transkallosal vermittelter Reizeffekte darstellen. Die niedrig-amplitudigen "exzitatorischen" Antworten gingen in den rektifizierten und gemittelten EMG-Registrierungen stets einer stärker ausgeprägten Inhibition voran und sind möglicherweise Folge eines mittlungsbedingten Synchronisationseffektes der EMG-Aktivität (Widmer & Lund 1989). Auch die Latenz dieser "EMG-Antwort" wäre gut vereinbar mit einem Synchronisationseffekt vor der transkallosalen Inhibition (Meyer et al. 1995).

Zusammengefasst ergaben die vorliegenden Untersuchungen keinen Hinweis auf eine transkranielle Aktivierbarkeit ipsilateral zu spinalen Handmotoneuronen projizierenden Bahnsystemen bei Schlaganfallpatienten im Akutstadium. Es bleibt Verlaufsuntersuchungen vorbehalten zu klären, ob eventuell zu einem späteren Zeitpunkt eine Demaskierung ipsilateraler Bahnsysteme auftritt und ob über diese eine kompensatorische Funktionsübernahme durch die nicht-läsionelle Hemisphäre erfolgt.

Interhemisphärische Inhibition bei Schlaganfallpatienten

Das Phänomen der interhemisphärischen Inhibition der motorischen Cortices ist beim Menschen mit der TMS einer nicht-invasiven elektrophysiologischen Untersuchung zugänglich (Ferber et al. 1992, Meyer et al. 1995). Es kann aufgrund von Stimulations-

kartierungen (Meyer & Röricht 1996) und Untersuchungen an Patienten mit Balkenläsionen (Meyer et al. 1995, 1998a) als weitgehend gesichert gelten, daß die interhemisphärische Inhibition (syn. transkallosale Inhibition) über Fasern im Truncus des Corpus callosum vermittelt wird und nicht über deszendierende ipsilaterale Bahnsysteme (Gerloff et al. 1998). Hierfür ergibt sich auch aus der vorliegenden Arbeit weitere Evidenz. So konnte bei allen Patienten mit einer ischämischen Läsion der kortikospinalen Bahnen kaudal der Balkenstrahlung durch eine fokale Stimulation der betroffenen Hemisphäre eine Inhibition tonischer EMG-Aktivität in ipsilateralen Handmuskeln ausgelöst werden. Aufgrund der Läsionslokalisation ist es höchstwahrscheinlich, daß es sich hierbei um ein über kallosale Projektionen des motorischen Kortex vermitteltes Hemmphänomen handelt. Eine Vermittlung der Inhibition über absteigende ipsilaterale Projektionen des motorischen Kortex wie z.B. über ungekreuzte Anteile des Tractus corticospinalis oder über kortikospinale Fasern, die auf spinaler Ebene Verbindung zu ipsilateralen Handmotoneuronen aufnehmen (Gerloff et al. 1998) kann bei der läsionsbedingten Unterbrechung der absteigenden motorischen Bahnen ausgeschlossen werden.

Die eigenen Untersuchungen bestätigen weitgehend die Ergebnisse einer früheren TMS-Untersuchung an Schlaganfallpatienten mit subkortikalen Läsionen unterschiedlichen Alters (Boroojerdi et al. 1996), welche ebenfalls auf eine transkallosale Vermittlung des Hemmphänomens hinweisen. So konnten die Autoren mit der Doppelreiztechnik nach Ferbert et al. (1992) und einer ähnlich der von uns angewandten Reiz- und Ableittechnik (Meyer et al. 1995, 1998b) eine erhaltene interhemisphärische Inhibition bei allen fünf bzw. acht untersuchten subkortikalen Infarkten, welche aber auch Thalamus- und Hirnstamminfarkte beinhalteten, nachweisen. Die Ergebnisse ihrer Untersuchung von kortikal-subkortikalen Infarkten hingegen waren weniger eindeutig. So fanden Boroojerdi und Mitarbeiter (1996) keinen Unterschied zwischen den Patientengruppen mit rein subkortikalen und kortikal-subkortikalen Infarkten hinsichtlich des Ausmaß der durch einen konditionierenden Reiz ausgelösten Inhibition. Auch war im Gegensatz zur eigenen Untersuchung bei mehr als der Hälfte der Patienten mit kortikal-subkortikalen Infarkten die TI erhalten. Dies ist wahrscheinlich dadurch bedingt, daß auch Patienten in die Gruppe eingeschlossen wurden, deren Infarkte nicht den motorischen Kortex oder dessen kallosale Projektionen erfaßten. Bei vollständiger Infarzierung des motorischen Kortex und angrenzenden Marklagers ist hingegen, wie die eigenen Untersuchungen an Territorialinfarkten zeigten, keine interhemisphärische Inhibition auslösbar.

Die hier vorgestellten eigenen Untersuchungen ermöglichen zudem Aussagen zu den Auswirkungen subkortikaler Infarkte auf die funktionelle Integrität des betroffenen

motorischen Kortex. Durch die Läsion der absteigenden motorischen Bahnen wird der motorische Kortex seiner kortikospinalen Efferenzen beraubt, was zu einem Verlust der motorischen Handfunktion und dem Fehlen exzitatorischer Reizantworten führt. In einem solchen Fall kann möglicherweise durch Untersuchung der interhemisphärischen Inhibition ein Zugang zur Funktion des kortikospinal differenzierten Kortex gewonnen werden (Röricht & Meyer 2000).

In der vorliegenden Arbeit wurde durch den Nachweis einer regelrecht ausgeprägten transkallosalen Inhibition mit normwertiger Latenz und Dauer gezeigt, daß durch die Defferenzierung des motorischen Kortex die Funktion seiner kallosal projizierenden Neurone nicht beeinträchtigt wird.

Der Vergleich der Meßwerte der Patienten mit denen einer altersentsprechenden Kontrollgruppe ergab, daß bei identischen Latenzzeiten die TI bei Patienten durchschnittlich mehrere Millisekunden länger andauerte. Dieser Befund läßt verschiedene Interpretationsmöglichkeiten zu. Die Zunahme der TI-Dauer könnte einerseits durch eine vermehrte zeitliche Dispersion der kallosalen Erregungsleitung infolge einer Affektion der Balkenstrahlung hervorgerufen werden. Die bildgebenden Befunde ergeben jedoch keinen Anhalt für eine Schädigung der Balkenstrahlung bei den Patienten. Eine andere Erklärungsmöglichkeit wäre eine veränderte Kortexexzitabilität, die über eine vermehrte transkraniale Aktivierbarkeit kallosal projizierender Neurone zu einer Zunahme der TI-Dauer führt. So könnte theoretisch die Balance zwischen erregenden und hemmenden kortikalen Interneuronen durch die läsionsbedingte Defferenzierung und bei einzelnen Patienten auch Deafferenzierung des motorischen Kortex im Sinne einer Disinhibition bzw. gesteigerten Kortexexzitabilität beeinflußt worden sein. Eine solche Störung der Kortexexzitabilität ist aber bei fehlender transkranieller Auslösbarkeit exzitatorischer Reizantworten weder durch Reizschwellenbestimmungen noch durch Untersuchungen der kortikokortikalen Inhibition und Fazilitierung belegbar.

Beeinflußt die interhemisphärische Inhibition die Kortexexzitabilität der intakten Hemisphäre bei Schlaganfallpatienten?

Tierexperimentelle Studien (Buchkremer-Ratzmann et al. 1996, Reinecke et al. 1999, Neumann-Haefelin & Witte 2000) und elektrophysiologische Untersuchungen an Schlaganfallpatienten (Juhász et al. 1997, Liepert et al. 2000b, Manganotti et al. 2002) haben gezeigt, daß ischämische Läsionen auch in der kontralateralen Hemisphäre Änderungen der neuronalen Aktivität induzieren können.

In der vorliegenden Arbeit wurde mit der transkraniellen magnetischen Doppelreiztechnik untersucht, inwieweit bei Patienten mit akuten Schlaganfällen Änderungen der Exzitabilität des motorischen Kortex der nicht-betroffenen Hemisphäre auftreten und

welche Rolle hierbei der interhemisphärischen Inhibition zukommt. Erstmals wurde anhand unterschiedlich lokalisierter Infarkte mit und ohne Läsion der Balkenstrahlung der Einfluß der TI auf die Kortexexzitabilität geprüft.

Der Hauptbefund der Untersuchung war, daß bei großen Territorialinfarkten, bei denen keine TI auslösbar war, in der kontralateralen Hemisphäre die intrakortikale Inhibition vermindert war d.h. eine "Disinhibition" des motorischen Kortex vorlag. Patienten mit subkortikalen Infarkten, bei denen die interhemisphärische Inhibition erhalten war, zeigten hingegen keine Änderungen der Kortexexzitabilität in der kontralateralen Hemisphäre. Anhand dieser Untersuchungsergebnisse konnte erstmals ein enger Zusammenhang von Exzitabilitätsänderungen bei Schlaganfallpatienten und interhemisphärischer Inhibition aufgezeigt werden. Die hier vorgestellten Befunde stützen die Annahme, daß die Exzitabilitätsänderungen des motorischen Kortex der nicht-läsionellen Hemisphäre durch einen Wegfall kallosal vermittelter hemmender Einflüsse verursacht werden.

Welche neuronalen Strukturen und Mechanismen an der durch die Deafferenzierung ausgelösten Disinhibition beteiligt sind, kann aus den Ergebnissen nicht direkt erschlossen werden. Eine nähere Charakterisierung erlaubt aber die Beobachtung, daß bei den Patienten selektiv eine Minderung der intrakortikalen Inhibition auftritt ohne daß es zu einer vermehrten intrakortikalen Fazilitierung kommt oder die Reizschwelle und postexzitatorische Inhibition verändert wird. Die intrakortikale Inhibition beruht wie neuropharmakologische Studien zeigten am ehesten auf einer durch kortikale GABA-A Rezeptoren vermittelten Hemmung (Ziemann et al. 1996a, Werhahn et al. 1999). Es liegt daher nahe anzunehmen, daß die Minderung der intrakortikalen Inhibition bei Wegfall der interhemisphärischen Inhibition Ausdruck einer selektiven Funktionsänderung GABAerger Interneurone der nicht-läsionellen Hemisphäre ist. Diese Annahme wird durch tierexperimentelle Studien (Buchkremer-Ratzmann & Witte 1997, Qü et al. 1998, Reinecke et al. 1999, Neumann-Haefelin & Witte 2000) gestützt, in denen mittels elektrophysiologischer Untersuchungen eine Beeinträchtigung GABA-vermittelter Hemm- phänomene in kontralateral zur Läsion gelegenen Kortexarealen nachgewiesen wurde.

Es könnte eingewandt werden, daß die Disinhibition des motorischen Kortex nicht durch eine Deafferenzierung verursacht wird, sondern möglicherweise Folge eines "Trainings- effektes" durch den vermehrten Gebrauch der nicht-gelähmten Extremität ist (Liepert et al. 2000b). Durch zielgerichtetes motorisches Training kann die intrakortikale Inhibition im primär motorischen Kortex moduliert werden (Liepert et al. 1998a). In der vorliegenden Arbeit lag bei beiden Patientengruppen eine hochgradige Parese bzw. Hemiplegie vor. Bei gleicher Ausprägung des motorischen Defizits ist nicht anzunehmen,

daß Patienten mit subkortikalen Infarkten und Territorialinfarkten ihre nicht-paretische obere Extremität in sehr unterschiedlichen Ausmaß beanspruchen. Somit ist ein unterschiedlicher Trainingseffekt als Ursache der veränderten Kortexexzitabilität als unwahrscheinlich anzusehen.

Es ist bisher nicht bekannt, ob die *Exzitabilitätsänderung des kontralateralen motorischen Kortex* in der Akutphase nach einem Schlaganfall von klinischer Relevanz ist. Ausgehend von den hier vorgestellten Befunden sollte in zukünftigen Studien untersucht werden, inwieweit Exzitabilitätsänderungen des motorischen Kortex der *nicht-läsionellen* Hemisphäre die Funktionserholung bei Schlaganfallpatienten beeinflussen. Falls die Disinhibition der nicht-läsionellen Hemisphäre mit einer Verbesserung der Funktionserholung einhergeht, könnte versucht werden durch sensomotorisches Training oder pharmakologische Intervention diese Vorgänge zu fördern. Falls es sich jedoch um einen maladaptiven Prozeß handelt, könnte diesem möglicherweise durch Neuropharmaka oder neue Stimulationsverfahren wie der repetitiven transkraniellen magnetischen Kortexreizung entgegen gewirkt werden.

6 Zusammenfassung

Gegenstand der vorliegenden Arbeit sind Untersuchungen zur Pathophysiologie neuronaler Funktion des motorischen Kortex bei zerebraler Ischämie und zu Umorganisationsprozessen des motorischen Systems nach Schlaganfällen. Als Untersuchungsinstrument wird die transkranielle Magnetstimulation (TMS) eingesetzt, mit der nicht-invasiv die Funktion definierter neuronaler Systeme charakterisiert werden kann. Der Zugang zur Funktion kortikaler Neurone und ihrer Efferenzen liegt in einer Stimulation des motorischen Kortex und basiert auf der Analyse verschiedener exzitatorischer und inhibitorischer Reizeffekte der TMS (kortikospinal vermittelte exzitatorische Reizantworten, postexzitatorische Inhibition, transkallosale Inhibition, intrakortikale Inhibition und Fazilitierung). Die TMS liefert hierbei Informationen zur Funktion von Subpopulationen kortikaler Neurone sowie zur Organisation und Leitfunktion der kortikospinalen und kallosalen Bahnen, die beim Menschen mit anderen methodischen Ansätzen nicht gewonnen werden können.

Ziel der Arbeit war es, die Auswirkungen einer Ischämie auf die Funktion des motorischen Kortex näher zu charakterisieren sowie Kenntnisse über einige grundlegende an der Reorganisation des motorischen Systems beteiligten Mechanismen zugewinnen. Ein besseres Verständnis der Schädigungsmechanismen des motorischen Systems und der Reorganisationprozesse nach Schlaganfällen stellt eine wesentliche Voraussetzung für eine adäquate Interpretation zerebraler Läsionseffekte dar und könnte zur Entwicklung neuer therapeutischer Strategien zur Rückgewinnung motorischer Funktionen beitragen.

Im ersten Teil der Arbeit wurde die Hypothese geprüft, daß eine zerebrale Perfusionsminderung eine selektive Funktionsstörung neuronaler Strukturen im motorischen Kortex induziert. Hierzu erfolgte eine Untersuchung von Patienten mit einer unterschiedlich ausgeprägten hemisphäriellen Perfusionsminderung infolge eines Verschlusses der A. carotis interna ("Ischämiemodell"). Ein Hauptbefund war, daß sich eine Perfusionsminderung präferentiell auf *kallosal vermittelte inhibitorische Reizeffekte* der TMS auswirkt. So war bei Patienten mit einer ausgeprägten Perfusionsminderung die Dauer der interhemisphärischen Inhibition der motorischen Cortices (syn. transkallosale Inhibition) signifikant verlängert, was als Ausdruck einer Funktionsstörung kallosal projizierender Neurone gewertet werden kann. Ein weiteres, neues Ergebnis war der Nachweis einer veränderten Exzitabilität interneuraler Steuerungsmechanismen im motorischen Kortex bei einer Perfusionsminderung. Die *intrakortikale Inhibition* war im motorischen Kortex der betroffenen Hemisphäre signifikant vermindert, was auf eine funktionelle Störung bzw. Schädigung der diese Hemmechnismen vermittelnden

GABAergen kortikalen Interneurone hinweist. Mit den Untersuchungsparadigmen der TMS konnte so *in vivo* eine Beeinträchtigung interhemisphärischer und intrakortikaler Hemmechanismen aufgezeigt und Erkenntnisse über potentielle Schädigungsmechanismen bei einer Perfusionsminderung gewonnen werden.

Der zweite Teil der Arbeit beinhaltet Untersuchungen zur Reorganisation des motorischen Systems in der nicht-läsionellen Hemisphäre in der Akutphase nach einem Schlaganfall. Ausgangspunkt war die Hypothese, daß über ipsilaterale Projektionen der intakte motorische Kortex die Kontrolle über die paretische Extremität übernehmen könnte. An Patienten mit unterschiedlich lokalisierten Infarkten ("Läsionsmodell") wurde geprüft, wie sich interhemisphärische Einflüsse auf das Projektionsmuster absteigender motorischer Bahnen auswirken. Die Hypothese, daß ein Wegfall der interhemisphärischen Inhibition des intakten motorischen Kortex zur einer Demaskierung prä-existenter, ipsilateraler kortikospinaler Verbindungen führt, wurde nicht bestätigt. Bei keinem Patienten konnten in der Akutphase nach einem Schlaganfall ipsilateral zu spinalen Handmotoneuronen projizierende Bahnsysteme nachgewiesen werden. Ein weiterer Schwerpunkt der Untersuchung war die Charakterisierung des Einflusses der interhemisphärischen Inhibition auf die Kortexexzitabilität der nicht-läsionellen Hemisphäre nach einem Schlaganfall. Erstmals konnte gezeigt werden, daß der Ausfall der interhemisphärischen Inhibition durch eine ischämische Läsion zu einer Verminderung der intrakortikalen Inhibition ("Disinhibition") im kontralateralen, intakten motorischen Kortex führt. War bei den Schlaganfallpatienten die interhemisphärische Inhibition erhalten, trat hingegen keine Änderung der Kortexexzitabilität der nicht-läsionellen Hemisphäre auf. Aufbauend auf diesen Ergebnissen wäre in zukünftigen Studien zu klären, ob die beobachtete Disinhibition des nicht-läsionellen motorischen Kortex von Relevanz für die Restitution motorischer Funktion ist. Dies könnte die Grundlage bilden für den Einsatz von Therapieverfahren die kortikale Exzitabilitätsänderungen mit funktionell positiven Auswirkungen unterstützen und solche mit negativen Folgen hemmen.

7 Literatur

- Aboitiz F, Scheibel AB, Fisher RS, Zaidel E (1992) Fiber composition of human corpus callosum. *Brain Res* 598: 143-153
- Abbruzzese G, Buccolieri A, Marchese R, Trompetto C, Mandich P, Schieppati M (1997) Intracortical inhibition and facilitation are abnormal in Huntington's disease: a paired stimulation study. *Neurosci Lett* 228:87-90
- Agnew WF, McCreery DB (1987). Considerations for the safety in the use of extracranial stimulation for motor evoked potentials. *Neurosurgery* ;20:143-147
- Ahonen JP, Jehkonen M, Dastidar P, Molnar G, Häkkinen V (1998) Cortical silent period evoked by transcranial magnetic stimulation in ischemic stroke. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 109: 224-229
- Alagona G, Delvaux V, Gerard P, De-Pasqua V, Pennisi G, Delwaide PJ, Nicoletti F, Maertens-de-Noordhout A (2001) Ipsilateral motor responses to focal transcranial magnetic stimulation in healthy subjects and acute-stroke patients. *Stroke* 32: 1304-1309
- Allison JD, Meador KJ, Loring DW, Figueroa RE, Wright BS (2000) Functional MRI cerebral activation and deactivation during finger movement. *Neurology* 54:135-142
- Alloway KD, Rosenthal P, Burton H (1989) Quantitative measurements of receptive field changes during antagonism of GABAergic transmission in primary somatosensory cortex of cats. *Exp Brain Res* 78:514-532
- Amassian VE, Stewart M, Quirk GJ, Rosenthal JL (1987) Physiological basis of motor effects of a transient stimulus to cerebral cortex. *Neurosurgery* 20:74-93
- Amassian VE, Cracco RQ, Maccabee PJ (1989) Focal stimulation of human cerebral cortex with the magnetic coil: a comparison with electrical stimulation. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 74:401-416
- Amassian VE, Quirk GJ, Stewart M (1990) A comparison of corticospinal activation by magnetic coil and electrical stimulation of monkey motor cortex. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 77:390-401
- Amassian VE, Cracco RQ (1998) Magnetic transcranial stimulation studies in humans on the roles of frontal and occipital lobes in perception, on estimating perceptual delay, and on temporary pain relief with parietal stimulation. Ayrapetyan SN, Apkarian AV (eds.) *Pain mechanisms and management*. IOS Press, New York pp 260-282
- Arac N, Sagduyu A, Binai S, Ertekin C (1994) Prognostic value of transcranial magnetic stimulation in acute stroke. *Stroke* 25:2183-2186.
- Arning C (1999) *Farbkodierte Duplexsonographie der hirnversorgenden Arterien*. Thieme, Stuttgart
- Astrup J, Siesjo BK, Symon L (1981) Thresholds in cerebral ischemia - the ischemic penumbra. *Stroke* 12:723-725.
- Baird AE, Warach S (1998) Magnetic resonance imaging of acute stroke. *J Cereb Blood Flow Metab* 18: 583-609
- Balbi P, Trojano L, Ragno M, Perretti A, Santoro L (2000) Patterns of motor control reorganization in a patient with mirror movements. *Clin Neurophysiol* 111:318-25
- Barker AT, Jalinous R, Freeston IL (1985) Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet* 11;1(8437):1106-1107.
- Barker AT, Freeston IL, Jarrat JA, Jalinous R (1990) Magnetic stimulation of the human nervous system: an introduction and basic principles. In: Chokroverty S (ed) *Magnetic stimulation in clinical neurophysiology*. Butterworth, Boston, pp 55-72.
- Batch-y-Rita P (1990) Brain plasticity as a basis for recovery of functions in humans. *Neuropsychologia* 28:547-554

- Baumgartner RW, Regard M (1994) Role of impaired CO₂ reactivity in the diagnosis of cerebral low-flow infarcts. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 57:814-817
- Benecke R, Meyer BU, Freund HJ (1991) Reorganisation of descending motor pathways in patients after hemispherectomy and severe hemispheric lesions demonstrated by magnetic brain stimulation. *Exp Brain Res* 83:419-426
- Berardelli A, Inghilleri M, Cruccu G, Mercuri B, Manfredi M (1991) Electrical and magnetic transcranial stimulation in patients with corticospinal damage due to stroke or motor neurone disease. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 81:389-396.
- Berardelli A, Rona S, Inghilleri M, Manfredi M (1996) Cortical inhibition in Parkinson's disease. A study with paired magnetic stimulation. *Brain* 119:71-77
- Berger K, Kolominsky-Rabas P, Heuschmann P, Keil U (2000) Frequency of stroke in Germany: prevalence, incidence and sources of these data. *Dtsch Med Wochenschr* 125:21-25
- Bladin CF, Chambers BR (1993) Clinical features, pathogenesis, and computed tomographic characteristics of internal watershed infarction? *Stroke* 24:1925-1932
- Bogousslavsky J, Moulin T (1995) Border-zone infarcts. In: J. Bogousslavsky, L. Caplan (eds.) *Stroke Syndroms*. Cambridge University Press, pp 358-365
- Bogousslavsky J, Regli F (1986) Unilateral watershed cerebral infarcts. *Neurology* 36:373-377.
- Bolay H, Dalkara T (1998) Mechanisms of motor dysfunction after transient MCA occlusion: persistent transmission failure in cortical synapses is a major determinant. *Stroke* 29:1988-1993
- Bolay H, Gursoy-Ozdemir Y, Unal I, Dalkara T (2000) Altered mechanisms of motor-evoked potential generation after transient focal cerebral ischemia in the rat: implications for transcranial magnetic stimulation. *Brain Res* 873:26-33
- Borojerdi B, Diefenbach K, Ferbert A (1996) Transcallosal inhibition in cortical and subcortical cerebral vascular lesions. *J Neurol Sci* 144:160-170
- Borojerdi B, Hungs M, Töpper R, Noth J (1998) Altersabhängigkeit der interhemisphärischen Inhibition des Motorkortex beim Menschen. *Klin Neurophysiol* 29:112-116
- Brasil-Neto JP, Cohen LG, Panizza M, Nilsson J, Roth BJ, Hallett M (1992) Optimal focal transcranial magnetic activation of the human motor cortex: Effects of coil orientation, shape of the induced current pulse, and stimulus intensity. *J Clin Neurophysiol* 9:132-136.
- Brasil-Neto JP, Cammarota J, Valls Solé J, Pascual Leone A, Hallett M (1995) Role of intracortical mechanisms in the late part of the silent period to transcranial stimulation of the human motor cortex. *Acta Neurol Scand* 92:383-386
- Braune HJ, Fritz C (1995) Transcranial magnetic stimulation-evoked inhibition of voluntary muscle activity (silent period) is impaired in patients with ischemic hemispheric lesion. *Stroke* 26:550-553
- Braune HJ, Fritz C (1996) Asymmetry of silent period evoked by transcranial magnetic stimulation in stroke patients. *Acta Neurol Scand* 93:168-174
- Bridgers SL (1991) The safety of transcranial magnetic stimulation reconsidered: evidence regarding cognitive and other cerebral effects. *Electroenceph Clin Neurophysiol Suppl* 43:170-179.
- British Medical Research Council (1943) Aid to the investigation of peripheral nerve injuries. In: *War Memorandum*, London: HSMO, 1-46
- Brown MM, Wade JP, Bishop CC, Russell RW (1986) Reactivity of the cerebral circulation in patients with carotid occlusion. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 49: 899-904
- Brown P, Ridding MC, Werhahn KJ, Rothwell JC, Marsden CD (1996) Abnormalities of the balance between inhibition and excitation in the motor cortex of patients with cortical myoclonus. *Brain* 119: 309-317
- Buchkremer-Ratzmann I, August M, Hagemann G, Witte OW (1996) Electrophysiological

- transcortical diaschisis after cortical photothrombosis in rat brain. *Stroke* 27:1105-1109
- Buchkremer-Ratzmann I, Witte OW (1997) Extended brain disinhibition following small photothrombotic lesions in rat frontal cortex. *Neuroreport* 8:519-522
- Byrnes ML, Thickbroom GW, Phillips BA, Wilson SA, Mastaglia FL (1999) Physiological studies of the corticomotor projection to the hand after subcortical stroke. *Clin Neurophysiol* 110: 487-498
- Byrnes ML, Thickbroom GW, Phillips BA, Mastaglia FL (2001). Long-term changes in motor cortical organisation after recovery from subcortical stroke. *Brain Research* 889:278-287
- Cantello R, Gianelli M, Civardi C, Mutani R (1992) Magnetic brain stimulation: the silent period after the motor evoked potential. *Neurology* 42:1951-1959
- Cao Y, D'Olhaberriague L, Vikingstad EM, Levine SR, Welch KM (1998) Pilot study of functional MRI to assess cerebral activation of motor function after poststroke hemiparesis. *Stroke* 29:112-122
- Caramia MD, Iani C, Bernardi G (1996) Cerebral plasticity after stroke as revealed by ipsilateral responses to magnetic stimulation. *NeuroReport* 7:1756-1760
- Carr LJ, Harrison LM, Evans AJ, Stephens JA (1993) Patterns of central motor reorganisation in hemiplegic cerebral palsy. *Brain* 116:1223-1247
- Catano A, Houa M, Caroyer JM, Ducarne H, Noel P (1996) Magnetic transcranial stimulation in acute stroke: early excitation threshold and functional prognosis. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 101:233-239
- Catano A, Houa M, Noel P (1997a) Magnetic transcranial stimulation: dissociation of excitatory and inhibitory mechanisms in acute strokes. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 105:29-36
- Catano A, Houa M, Noel P (1997b) Magnetic transcranial stimulation: clinical interest of the silent period in acute and chronic stages of stroke. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 105:290-296
- Chen R (2000) Studies of human motor physiology with transcranial magnetic stimulation. *Muscle Nerve Suppl* 9:S26-S32
- Chen R, Cohen LG, Hallett M (1997a) Role of the ipsilateral motor cortex in voluntary movement. *Can J Neurol Sci* 24:284-291
- Chen R, Samii A, Canos M, Wassermann EM, Hallett M (1997b) Effects of phenytoin on cortical excitability in humans. *Neurology* 49:881-883.
- Chen R, Tam A, Bütefisch C, Corwell B, Ziemann U, Rothwell JC, Cohen LG (1998) Intracortical inhibition and facilitation in different representations of the motor cortex. *J Neurophysiol* 80:2870-2881
- Chimowitz MI, Furlan AJ, Jones SC, Sila AC, Lorig RL, Parandhi L, Beck GJ (1993) Transcranial Doppler assessment of cerebral perfusion reserve in patients with carotid occlusive disease and no evidence of cerebral infarction. *Neurology* 43: 353-357
- Chollet F, Dipiero V, Wise RJS, Brooks DJ, Dolan RJ, Frackowiak RSJ (1991) The functional anatomy of motor recovery after stroke in humans: A study with positron emission tomography. *Ann Neurol* 29: 63-71
- Cicinelli P, Traversa R, Rossini PM (1997) Post-stroke reorganization of brain motor output to the hand: a 2-4 month follow-up with focal magnetic transcranial stimulation. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 105:438-450.
- Cincotta M, Lori S, Gangemi PF, Barontini F, Ragazzoni A (1996). Hand motor cortex activation in a patient with congenital mirror movements: a study of the silent period following focal transcranial magnetic stimulation. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 101:240-246.
- Cincotta M, Borgheresi A, Liotta P, Montigiani A, Marin E, Zaccara G, Ziemann U (2000) Reorganization of the motor cortex in a patient with congenital hemiparesis and mirror movements. *Neurology* 55:129-131.

- Classen J, Benecke R (1995) Inhibitory phenomena in individual motor units induced by transcranial magnetic stimulation. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 97:264-74.
- Classen J, Schnitzler A, Binkofski F, Werhahn KJ, Kim YS, Kessler KR, Benecke R (1997) The motor syndrome associated with exaggerated inhibition within the primary motor cortex of patients with hemiparetic. *Brain* 120:605-619
- Classen J, Liepert J, Hallett M, Cohen L (1999) Plasticity of movement representation in the human motor cortex. *Electroenceph Clin Neurophysiol Suppl* 51:162-173
- Claus D, Murray NMF, Spitzer A, Flügel D (1990). The influence of stimulus type on the magnetic excitation of nerve structures. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 75:342-349.
- Cohen LG, Hallett M (1987) Cortical stimulation does not cause short-term changes in the electroencephalogram. *Ann Neurol* 21: 512-513.
- Cohen LG, Roth BJ, Nilsson J, Dang N, Panizza M, Bandinelli S, Friauf W, Hallett M (1990) Effects of coil design on delivery of focal magnetic stimulation. Technical considerations. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 75:350-357
- Cohen LG, Bandinelli S, Findley TW, Hallett M (1991) Motor reorganization after upper limb amputation in man. *Brain* 114, 615-627
- Cohen LG, Ziemann U, Chen R, Classen J, Hallett M, Gerloff C, Butefisch C (1998). Studies of neuroplasticity with transcranial magnetic stimulation. *J Clin Neurophysiol* 15:305-324
- Counter SA (1993) Neurobiological effects of extensive transcranial electromagnetic stimulation in an animal model. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 89: 341-348
- Cramer SC, Bastings E (2000) Mapping clinical relevant plasticity after stroke. *Neuropharmacology* 39: 842-851
- Cramer SC, Nelles G, Benson RR, Kaplan JD, Parker RA, Kwong KK, Kennedy DN, Finklestein SP, Rosen BR (1997) A functional MRI study of subjects recovered from hemiparetic stroke. *Stroke* 28:2518-2527
- Cruz-Martinez A, Munoz J, Palacios F (1998) The muscle inhibitory period by transcranial magnetic stimulation. Study in stroke patients. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 38:189-92
- Cruz-Martinez A, Tejada J, Diez Tejedor F (1999) Motor hand recovery after stroke: prognostic yield of early transcranial magnetic stimulation. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 39:405-410.
- Dahl A, Russell D, Nyberg-Hansen R, Rootwelt K, Mowinckel P (1994) Simultaneous assessment of vasoreactivity using transcranial Doppler ultrasound and cerebral blood flow in healthy subjects. *J Cereb Blood Flow Metab* 14:974-981
- Damasio H (1983) A computed tomographic guide to identification of cerebral vascular territories. *Arch Neurol* 40:138-142
- Davey NJ, Romaguere P, Maskill DW, Ellaway PH (1994) Suppression of voluntary motor activity revealed using transcranial magnetic stimulation of the motor cortex in man. *J Physiol* 473:449-473
- Davidoff RA (1990) The pyramidal tract. *Neurology* 40:332-339
- Day BL, Dressler D, Maertens-de-Noordhout A, Marsden CD, Nakashima K, Rothwell JC, Thompson PD (1989) Electric and magnetic stimulation of human motor cortex: surface EMG and single motor unit responses. *J Physiol* 412: 449-473
- Del Sette M, Eliasziw M, Streifler JY, Hachinski VC, Fox AJ, Barnett HJ (2000) Internal borderzone infarction: a marker for severe stenosis in patients with symptomatic internal carotid artery disease. For the North American Symptomatic Carotid Endarterectomy (NASCET) Group. *Stroke* 31:631-636
- Derdeyn CP, Grubb RL, Powers WJ (1999a) Cerebral hemodynamic impairment. Methods of measurement and association with stroke risk. *Neurology* 53:251-259
- Derdeyn CP, Shaibani A, Moran CJ, Cross DT, Grubb RL, Powers WJ (1999b) Lack of correlation

- between pattern of collateralization and misery perfusion in patients with carotid occlusion. *Stroke* 30:1025-1032
- Di Lazzaro V, Restuccia D, Oliviero A, Profice P, Ferrara L, Insola A, Mazzone, Tonali P, Rothwell JC (1998) Magnetic transcranial stimulation at intensities below active motor threshold activates intracortical inhibitory circuits. *Exp Brain Res* 119: 265-268
- Di Lazzaro V, Oliviero A, Profice P, Insola A, Mazzone, Tonali P, Rothwell JC (1999a) Direct recordings of descending volleys after transcranial magnetic and electric motor cortex stimulation in conscious humans. *Electroenceph Clin Neurophysiol Suppl* 51:120-126
- Di Lazzaro V, Insola A, Mazzone P, Tonali P, Rothwell JC (1999b) Direct demonstration of interhemispheric inhibition of the human motor cortex produced by transcranial magnetic stimulation. *Exp Brain Res* 124:520-524
- Di Lazzaro V, Oliveri A, Profice P, Saturno E, Pilato F, Tonali P (1999c) Motor cortex excitability changes within 8 hours after ischemic stroke may predict the functional outcome. *Eur J Emerg Med* 6:119-121
- Di Lazzaro V, Oliviero A, Meglio M, Cioni B, Tamburrini G, Tonali P, Rothwell JC (2000). Direct demonstration of the effect of lorazepam on the excitability of the human motor cortex. *Clin Neurophysiol* 111:794-799
- D'Olahaberrague L, Espadaler Gamissans JM, Marrugat J, Valls A, Oliveras Ley C, Seoane JL (1997) Transcranial magnetic stimulation as a prognostic tool in stroke. *J Neurol Sci* 147:73-80
- Dressler D, Voth E, Feldmann M, Benecke R (1990) Safety aspects of transcranial brain stimulation in man tested by single photon emission tomography. *Neurosci Lett* 119:153-155.
- Eicke BM, Buss E, Bahr RR, Hajak G, Paulus W (1999) Influence of acetazolamide and CO₂ on extracranial flow volume and intracranial blood flow velocity. *Stroke* 30:76-80
- Epstein CM, Fernandez-Beer E, Weissman JD, Matsuura S (1991) Cervical magnetic stimulation: the role of the neural foramen. *Neurology* 41:677-680.
- Escudero JV, Sancho J, Bautista D, Escudero M, Lopez-Trigo J (1998) Prognostic value of motor evoked potential obtained by transcranial magnetic brain stimulation in motor function recovery in patients with acute ischemic stroke. *Stroke* 29: 1854-1859
- Eyre JA, Taylor JP, Villagra F, Smith M, Miller S (2001) Evidence of activity-dependent withdrawal of corticospinal projections during human development. *Neurology* 57:1543-1554
- Farmer SF, Harrison LM, Ingram DA, Stephens JA (1991) Plasticity of central motor pathways in children with hemiplegic cerebral palsy. *Neurology* 41:1505-1510
- Fauth C, Meyer BU, Prosiel M, Zihl J, Conrad B (1992) Seizure induction and magnetic brain stimulation after stroke. *Lancet* 339:362
- Ferbert A, Priori A, Rothwell JC, Colebatch JG, Day BL, Marsden CD (1992) Interhemispheric inhibition of the human motor cortex. *J Physiol (Lond)* 453:525-546
- Feys H, Van Hees J, Bruyninckx F, Mercelis R, De Werdt W (2000). Value of somatosensory and motor evoked potentials in predicting arm motor recovery after a stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 68:323-331.
- Flacke S, Keller E, Hartmann A, Murtz P, Textor J, Urbach H, Folkers P, Traber F, Gieseke J, Block W, Scheef L, Leutner C, Pauleit D, Schild HH (1998) Verbesserte Diagnostik des frühen Hirninfarktes durch den kombinierten Einsatz von Diffusions- und Perfusionsbildgebung. *Rofo-Fortschr-Geb-Rontgenstr-Neuen-Bildgeb-Verfahr* 168:493-501
- Fong JKY, Werhahn KJ, Rothwell JC, Shorvon SD, Thompson PD, Day BL, Marsden CD (1993) Motor cortex excitability in focal and generalized epilepsy. *J Physiol* 459:468P
- Fox AJ (1993) How to measure carotid stenosis. *Radiology* 186:316-318
- Franck G (1982) Border zone ("watershed area") cerebral ischemia. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl.* 35:297-330

- Fuhr P, Agostino R, Hallet M (1991) Spinal motor neuron excitability during the silent period after cortical stimulation. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 81:257-262
- Fujiki M, Isono M, Hori S, Ueno S (1996) Corticospinal direct response to transcranial magnetic stimulation in humans. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 101:48-57
- Garcia JH, Lassen NA, Weiller C, Sperling B, Nakagawara J (1996) Ischemic stroke and incomplete infarction. *Stroke* 27:761-765
- Gates JR, Dhuna A, Pascual-Leone A (1992) Lack of pathologic changes in human temporal lobes after transcranial magnetic stimulation. *Epilepsia* 33:504-508.
- Geffen GM, Jones DL, Geffen LB (1994) Interhemispheric control of manual motor activity. *Behav Brain Res* 64:131-140
- Gerloff C, Cohen LG, Floeter MK, Chen R, Corwell B, Hallett M (1998) Inhibitory influence of the ipsilateral motor cortex on responses to stimulation of the human cortex and pyramidal tract. *J Physiol* 510: 249-259
- Gould HJ, Cusick CG, Pons TP, Kaas JH (1986) The relationship of corpus callosum connections to electrical stimulation maps of motor, supplementary motor, and the frontal eye fields in owl monkeys. *J Comp Neurol* 247:297-325
- Graham DI (1992) Hypoxia and vascular disorders. In: Adams JH, Duchen LW, eds. *Greenfield's neuropathology*. London: Edward Arnold; pp 153-268.
- Gresham GE, Granger CV, Linn RT, Kulas MA (1999) Status of functional outcomes for stroke survivors. *Phys Med Rehabil Clin N Am*, 10:957-966
- Grote J, Zimmer K, Schubert R (1981) Effects of severe arterial hypocapnia on regional blood flow regulation, tissue pO₂ and metabolism in the brain cortex of cats. *Pflügers Arch* 391:195-199.
- Hallett M (1995) Transcranial magnetic stimulation. Negative effects. *Advances in Neurology*, 67: 107-113
- Hallett M (2000) Transcranial magnetic stimulation and the human brain. *Nature* 13: 147-150
- Hamdy S, Rothwell JC, Aziz Q, Singh KD, Thompson DG (1998) Long-term reorganization of human motor cortex driven by short-term sensory stimulation. *Nature Neurosci* 1: 64-68
- Haug BA, Kukowski B (1994) Latency and duration of the muscle silent period following transcranial magnetic stimulation in multiple sclerosis, cerebral ischemia, and other upper motorneuron lesions. *Neurology* 44: 936-940
- Heald A, Bates D, Cartlidge NE, French JM, Miller S (1993a) Longitudinal study of central motor conduction time following stroke. 1. Natural history of central motor conduction. *Brain* 116:1355-1370
- Heald A, Bates D, Cartlidge NE, French JM, Miller S (1993b) Longitudinal study of central motor conduction time following stroke. 2. Central motor conduction measured within 72 h after stroke as a predictor of functional outcome at 12 months. *Brain* 116:1371-1385
- Heinen F, Glocker FX, Fietzek U, Meyer BU, Lücking CH, Korinthenberg R (1998) Absence of transcallosal inhibition of tonic electromyographic activity following focal magnetic stimulation of the motor cortex in pre-school children. *Ann Neurol* 43: 608-612
- Heiss WD, Hayakawa T, Waltz AG (1976) Cortical neuronal function during ischemia. *Arch Neurol* 33:813-820
- Heiss WD, Rosner G (1983) Functional recovery of cortical neurons as related to degree and duration of ischemia. *Ann Neurol* 14: 294-301
- Hess CW, Mills KR, Murray NM (1987) Responses in small hand muscles from magnetic stimulation of the human brain. *J Physiol* 388:397-419
- Hömborg V, Netz J (1989) Generalized seizures induced by transcranial magnetic stimulation in epileptic patients. *Lancet* 2: 1223
- Hömborg V, Stephan KM, Netz J (1991) Transcranial stimulation of motor cortex in

- upper motor neurone syndrome: its relation to the motor deficit. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 81:377-388
- Höppner J, Kunesch E, Buchmann J, Hess A, Großmann A, Benecke R (1999) Demyelination and axonal degeneration in corpus callosum assessed by analysis of transcallosally mediated inhibition in multiple sclerosis. *Clin Neurophysiol* 110: 748-756
- Honda M, Nagamine T, Fukuyama H, Yonekura Y, Kimura J, Shibasaki H (1997) Movement-related cortical potentials and regional cerebral blood flow change in patients with stroke after motor recovery. *J Neurol Sci* 146:117-126
- Hossmann KA (1994) Viability thresholds and the penumbra of focal ischemia. *Ann Neurol* 36:557-565
- Hufnagel A, Elger CE, Durwen HF, Boker DK, Entzian W (1990) Activation of the epileptic focus by transcranial magnetic stimulation of the human brain. *Ann Neurol* 27:49-60
- Inghilleri M, Berardelli A, Cruccu G, Manfredi M (1993) Silent period evoked by transcranial stimulation of the human cortex and cervicomedullary junction. *J Physiol* 466:521-534
- Inghilleri M, Berardelli A, Marchetti P, Manfredi M (1996) Effects of diazepam, baclofen and thiopental on the silent period evoked by transcranial magnetic stimulation in humans. *Exp Brain Res* 109:467-472
- Irlbacher K, Brandt SA, Meyer BU (2002) In vivo study indicating loss of intracortical inhibition in tumor-associated epilepsy. *Ann Neurol* 52:119-122
- Jacobs KM, Donoghue JP (1991) Reshaping the cortical motor map by unmasking latent intracortical connections. *Science* 251:944-947
- Jenny AB (1979) Commissural projections of the cortical hand motor area in monkeys. *J Comp Neurol* 188:137-146
- Jones EG (1993) GABAergic neurons and their role in cortical plasticity in primates. *Cereb Cortex* 3:361-372
- Jones EG, Coulter JD, Wise SP (1979) Commissural columns in the sensory-motor cortex of monkeys. *J Comp Neurol* 188:113-135.
- Juhasz C, Kamondi A, Szirmai I (1997) Spectral EEG analysis following hemispheric stroke: evidences of transhemispheric diaschisis. *Acta Neurol Scand* 96:397-400
- Kandler R (1990) Safety of transcranial magnetic stimulation. *Lancet* 335:469-470.
- Kaneko K, Kawai S, Fuchigami Y, Morita H, Ofuji A (1996) The effect of current direction induced by transcranial magnetic stimulation on the corticospinal excitability in human brain. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 101:478-82.
- Kastrup O, Weiller C, Ringelstein EB (1995) Morphometrische Differenzierung subkortikaler zerebraler Infarkte. *Akt Neurol* 22:24-27
- Katayama Y, Tsubokawa T, Maejima S, Hirayama T, Yamamoto T (1988) Corticospinal direct response in humans: identification of the motor cortex during intracranial surgery under general anaesthesia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 51:50-59
- Killackey HP, Gould HJ, Cusik CG, Pons TP, Kaas HJ (1983). The relation of corpus callosum connections to cytoarchitectonic fields and body surface maps in sensorimotor cortex of new and old world monkeys. *J Comp Neurol* 219:384-419
- Kleiser B, Krapf H, Widder B (1991) Carbon dioxide reactivity and patterns of cerebral infarction in patients with carotid artery occlusion. *J Neurol* 238:392-394
- Krnjevic K, Randic M, Straughan AD (1966) Nature of a cortical inhibitory process. *J Physiol Lond* 184: 49-77
- Kolominski-Rabas PL, Sarti C, Heuschmann PU, Graf C, Siemonsen S, Neundoerfer B, Katalinic A, Lang E, Gassmann KG, von Stockert TR (1998) A prospective community-based study of stroke in Germany--the Erlangen Stroke Project (ESPro): incidence and case fatality at 1, 3, and 12 months. *Stroke* 29:2501-2506

- Kotila M, Waltimo O (1992) Epilepsy after stroke. *Epilepsia* 33:495-498.
- Kreuter C, Kinsbourne M, Trevarthen C (1972) Are disconnected cerebral hemispheres independent channels? A preliminary study of the effect of unilateral loading on bilateral finger tapping. *Neuropsychologia* 10:453-461
- Kühn A, Rörich S, Irlbacher K, Niehaus L, Meyer BU (2000) Ipsilaterale Antworten im M. biceps brachii nach fokaler magnetischer Stimulation des motorischen Kortex. *Klin Neurophysiol* 31:69-75.
- Kujirai T, Caramia MD, Rothwell JC, Day BL, Thompson PD, Ferbert A, Wroe S, Asselman P, Marsden CD (1993) Corticocortical inhibition in human motor cortex. *J Physiol* 471: 501-519
- Kukowski B, Haug B (1992) Quantitative evaluation of the silent period, evoked by transcranial magnetic stimulation during sustained muscle contraction, in normal man and in patients with stroke. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 32:373-378.
- Lassen NA, Losen TS, Højgaard K, Skriver E (1983) Incomplete infarction: a CT-negative irreversible ischemic brain lesion. *J Cereb Blood Flow Metab* 3 (suppl 1):S602-S603.
- Leblanc R, Yamamoto YL, Tyler JL, Diksic M, Hakim A (1987) Borderzone ischemia. *Ann Neurol* 22:707-713
- Leblanc R, Yamamoto YL, Tyler JL, Hakim A (1989) Hemodynamic and metabolic effects of extracranial carotid disease. *Can J Neurol Sci* 16:51-57
- Lee RG, van Donkelaar P (1995) Mechanisms underlying functional recovery following stroke. *Can J Neurol Sci* 22:257-263
- Levy WJ, Oro J, Tucker D, et al. (1990) Safety studies of electrical and magnetic stimulation for the production of motor evoked potentials In Chokroverty S, editors. *Magnetic Stimulation in Clinical Neurophysiology*. Boston: Butterworth; pp 165-172
- Liepert J, Schwenkreis P, Tegenthoff M, Malin JP (1997) The glutamate antagonist Riluzole suppresses intracortical facilitation. *J Neural Transm* 104:1207-1214
- Liepert J, Classen J, Cohen LG, Hallett M (1998a) Task-dependent changes of intracortical inhibition. *Exp Brain Res* 118:421-426
- Liepert J, Wessel K, Schwenkreis P, Trillenber P, Otto V, Vorgerd M, Malin JP, Tegenthoff M (1998b) Reduced intracortical facilitation in patients with cerebellar degeneration. *Acta Neurol Scand* 98: 318-323
- Liepert J, Bauder H, Milner WH, Taub E, Weiller C (2000a) Treatment-induced cortical reorganization after stroke in humans. *Stroke* 31: 1210-1216
- Liepert J, Hamzei F, Weiller C (2000b) Motor cortex disinhibition of the unaffected hemisphere after acute stroke. *Muscle Nerve* 23:1761-1763
- Liepert J, Storch P, Fritsch A, Weiler C (2000c) Motor cortex disinhibition in acute stroke. *Clin Neurophysiol* 111:671-676
- Liepert J, Bär KJ, Meske U, Weiler C (2001) Motor cortex disinhibition in Alzheimer's disease. *Clin Neurophysiol* 8:1436-1441
- Liu CN, Chambres WW (1984) An experimental study of the corticospinal system in the monkey (*Macaca mulatta*): the spinal pathways and preterminal distribution of the degenerating fibres following discrete lesions of the pre- and postcentral gyri and bulbar pyramid. *J Comp Neurol* 123: 257-284
- Liu X, Branston NM, Kawauchi M, Jellinek DA, Symon L (1992) Electrical stimulation of motor cortex in experimental cortical ischaemia: pyramidal responses at C5 and the surface EMG. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 85:209-214
- Liu X, Branston NM, Symon L (1993) Early components of transcallosal responses in acute ischaemia of the corpus callosum. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 88:220-224
- Luhmann HJ, Mudrick-Donnon LA, Mittmann T, Heinemann U (1995) Ischaemia-induced long-

- term hyperexcitability in rat neocortex. *Eur J Neurosci* 7: 180-191
- Luhmann HJ (1996) Ischemia and lesion induced imbalances in cortical function. *Prog Neurobiol* 48:131-166.
- Marshall RS, Perera GM, Lazar RM, Krakauer JW, Constantine RC, DeLaPaz RL (2000) Evolution of cortical activation during recovery from corticospinal tract infarction. *Stroke* 31:656-661
- Müller M, Hermes M, Bruckmann H, Schimrigk K (1995) Transcranial Doppler ultrasound in the evaluation of collateral blood flow in patients with internal carotid artery occlusion: correlation with cerebral angiography. *AJNR Am J Neuroradiol* 16:195-202.
- Maccabee PJ, Nagarajan SS, Amassian VE, Durand DM, Szabo AZ, Ahad AB, Cracco RQ, Lai KS, Eberle LP (1998) Influence of pulse sequence, polarity and amplitude on magnetic stimulation of human and porcine peripheral nerve. *J Physiol* 513:571-585.
- Magistris MR, Rosler KM, Truffert A, Myers JP (1998) Transcranial stimulation excites virtually all motor neurons supplying the target muscle. A demonstration and a method improving the study of motor evoked potentials. *Brain* 121: 437-450
- Manganotti P, Bongiovanni LG, Zanette G, Turazzini M, Fiaschi A (1999) Cortical excitability in patients after loading doses of lamotrigine: A study with magnetic brain stimulation. *Epilepsia* 40:316-321
- Manganotti P, Patuzzo S, Cortese F, Palermo A, Smania N, Fiaschi A (2002) Motor disinhibition in affected and unaffected hemisphere in the early period of recovery after stroke. *Clin Neurophysiol* 113:936-943
- Mavroudakis N, Caroyer JM, Brunko E, Zegers de Beyl D (1994) Effects on diphenylhydantoin on motor potentials evoked with magnetic stimulation. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 93:428-433
- McCormick DA (1992) Neurotransmitter actions in the thalamus and cerebral cortex. *J Clin Neurophysiol* 9:212-223
- McCreery DB, Agnew WF, Yuen TGH, Bullara L (1990) Charge density and charge per phase as cofactors in neural injury induced by electrical stimulation. *IEEE Trans.Biomed.Eng.* 37:996-1000.
- Merzenich MM, Wright B, Jenkins W, Xerri C, Byl N, Miller S, Tallal P (1996) Cortical plasticity underlying perceptual, motor, and cognitive skill development: Implications for neurorehabilitation. *Cold Spring Harbour Symp Quant Biol* 61:1-8
- Meyer BU, Kloten H, Britton TC, Benecke R (1990) Technical approaches to hemisphere-selective transcranial magnetic stimulation. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 30:311-318
- Meyer BU, Britton TC, Kloten H, Steinmetz H, Benecke R (1991) Coil placement in magnetic brain stimulation related to skull and brain anatomy. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 81:38-46
- Meyer BU (1992) *Die Magnetstimulation des Nervensystems. Grundlagen und Ergebnisse der klinischen und experimentellen Anwendung*, Springer, Heidelberg
- Meyer BU, Bischoff C (1992) Grundlagen der diagnostischen Anwendung. In: Meyer B-U (Hrsg.) *Die Magnetstimulation des Nervensystems*. Springer, Heidelberg, 141-196
- Meyer BU, Rörich S, Einsiedl H, Kruggel F, Weindl A (1995) Inhibitory and excitatory interhemispheric transfers between homologous motor cortical areas in normal subjects and patients with developmental abnormalities of the corpus callosum. *Brain* 118: 429-440
- Meyer BU, Kühn A, Rörich S (1996) Influence of the direction of induced currents on callosally and corticospinally mediated electromyographic responses following magnetic motor cortex stimulation in man. *J Physiol* 497:34-35
- Meyer BU, Rörich S (1996) Callosally and corticospinally mediated motor responses induced by transcranial magnetic stimulation in man originate from the same motor cortex region. *J Physiol (Lond)* 491P:119
- Meyer BU, Rörich S, Woiciechowsky C (1998a) Topography of fibres in the human

- corpus callosum mediating interhemispheric inhibition between the motor cortices. *Ann Neurol* 43: 360-369
- Meyer BU, Niehaus L, Petrow E, Schmierer K, Rörich S, Kühn A, Irlbacher K (1998b) Inhibitory effects of transcranial magnetic motor cortex stimulation in man. *Proceedings of the 9th European Congress of Clinical Neurophysiology, Ljubljana*; Monduzzi Editore, Bologna, pp 83-88
- Meyer BU, Rörich S, Schmierer K, Irlbacher K, Meierkord H, Niehaus L, Grosse P (1999) First diagnostic applications of transcallosal inhibition in diseases affecting callosal neurones (multiple sclerosis, hydrocephalus, Huntington's disease). *Electroenceph Clin Neurophysiol Suppl* 51:233-242
- Meyer BU, Kühn A, Rörich S, Kupsch A (2001) Direct activation of corticospinal fibres at the level of the internal capsule in man. *Clin Neurophysiol (Suppl)* 12 S7
- Mills KR, Boniface SF, Schubert M (1992) Magnetic brain stimulation with a double coil: the importance of coil orientation. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 85:17-21.
- Mills KR, Nithi KA (1997) Corticomotor threshold to magnetic stimulation: normal values and repeatability. *Muscle Nerve* 20:570-576
- Mittmann T, Qü M, Zilles K, Luhmann HJ (1998) Long-term cellular dysfunction after focal cerebral ischemia: in vitro analyses. *Neuroscience* 85:15-27
- Moody DM, Bell MA, Challa VR (1988) The corpus callosum, a unique white matter tract: anatomic features that may explain sparing in Binswanger disease and resistance to flow of fluid masses. *AJNR* 9:1051-1059
- Moody DM, Bell MA, Challa VR (1990) Features of the cerebrovascular pattern that predict vulnerability to perfusion or oxygenation deficits: An anatomic study. *AJNR* 11:431-439
- Mull M, Schwarz M, Thron A (1997) Cerebral hemispheric low-flow infarcts in arterial occlusive disease. Lesion patterns and angiomorphological conditions. *Stroke* 28:118-123
- Müller M, Hermes M, Bruckmann H, Schimrigk K (1995) Transcranial Doppler ultrasound in the evaluation of collateral blood flow in patients with internal carotid artery occlusion: correlation with cerebral angiography. *AJNR* 16:195-202
- Müller M, Schimrigk K (1996) Vasomotor reactivity and pattern of collateral blood flow in severe occlusive carotid artery disease. *Stroke* 27:296-299
- Müller K, Kass-Iliyya F, Reitz M (1997) Ontogeny of ipsilateral corticospinal projections: a developmental study with transcranial magnetic stimulation. *Ann Neurol* 42:705-711.
- Nakamura H, Kitagawa H, Kawaguchi Y, Tsuji H (1997) Intracortical facilitation and inhibition after transcranial magnetic stimulation in conscious humans. *J Physiol (Lond)* 498:817-823
- Nakamura Y, Rothwell J, Mondugno N (2000). The micro-physiology of intracortical inhibition studied using paired-pulse transcranial magnetic stimulation (TMS) in intact humans. *Clin Neurophysiol* 111 (suppl 1):S24
- Nakashima K, Wang Y, Shimoda M, Sakuma K, Takahashi K (1995) Shortened silent period produced by magnetic cortical stimulation in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 130:209-214.
- Nathan PW, Smith MC (1982) The rubrospinal and central tegmental tracts in man. *Brain* 105:223-269
- Nathan PW, Smith MC, Deacon P (1990) The corticospinal tracts in man. Course and location of fibres at different segmental levels. *Brain* 113:303-324
- Nedergaard M (1988) Mechanisms of brain damage in focal cerebral ischemia. *Acta Neurol Scand* 77:81-101
- Netz J, Lammers T, Hömberg V (1997) Reorganisation of motor output on the non-affected hemisphere after stroke. *Brain* 120:1579-1586
- Neumann-Haefelin T, Witte OW (2000) Perinfarct and remote excitability changes after transient

- middle cerebral artery occlusion. *J Cereb Blood Flow Metab* 20:45-52
- Niehaus L, Meyer BU, Rörich S (1998a) Magnetic stimulation over different brain regions: No differential effects on the elicited sympathetic skin responses. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 109: 94-99
- Niehaus L, Meyer BU, Rörich S, Kloten H (1998b) Bildung eines Quotienten aus den zentralen motorischen Latenzen von Hand und Beinmuskelantworten zum Läsionsnachweis in thorakolumbalen Rückenmarksabschnitten. *Klin Neurophysiol* 29: 46-50
- Niehaus L, Rörich S, Scholz U, Meyer BU (1999a) Vegetative Effekte der repetitiven transkraniellen Magnetstimulation. *Klin Neurophysiol* 30:10-14
- Niehaus L, Rörich S, Scholz U, Meyer BU (1999b) Hemodynamic response to repetitive magnetic stimulation of the motor and visual cortex. *Electroenceph Clin Neurophysiol Suppl* 51:41-47
- Niehaus L, Hoffmann KT, Grosse P, Rörich S, Meyer BU (2000a) MRI study of human brain exposed to high-dose repetitive magnetic stimulation. *Neurology* 54:256-258
- Niehaus L, Meyer BU, Weyh T (2000b) Influence of pulse configuration and direction of coil current on the excitation effects of magnetic motor cortex and nerve stimulation. *Clin Neurophysiol* 111:75-80
- Niehaus L, Alt-Stutterheim K, Rörich S, Meyer BU (2001a) Abnormal postexcitatory and inter-hemispheric motor cortex inhibition in writer's cramp. *J Neurol* 248:51-56
- Niehaus L, Guldin B, Meyer BU (2001b) Influence of transcranial magnetic stimulation on pupil size. *J Neurol Sci* 182: 123-128
- Niehaus L, Irlbacher K, Rörich S, Hoffmann KT, Meyer BU (2001c) Funktion erregender und hemmender Neurone des motorischen Kortex bei zerebraler Minderperfusion. *Akt Neurol* 28:S90
- Nirkko AC, Rosler KM, Ozdoba C, Heid O, Schroth G, Hess CW (1997) Human cortical plasticity: functional recovery with mirror movements. *Neurology* 48:1090-1093
- Nirkko AC, Ozdoba C, Redmond SM, Bürki M, Schroth G, Hess CW, Wiesendanger M (2001) Different ipsilateral representations for distal and proximal movements in the sensorimotor cortex: activation and deactivation patterns. *Neuroimage* 13: 825-835
- North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators (1991) *N Eng J Med* 325:445-453
- Nyberg-Hansen R, Rinvik E (1963) Some comments on the pyramidal tract, with special reference to its individual variations in man. *Acta Neurol Scand* 39:1-30
- Otis SM, Ringelstein EB (1992) Findings associated with extracranial occlusive disease. In: *Transcranial Doppler*. Newell, DW, Aaslid R (Hrsg.) Ravens Press Ltd. New York
- Palmer E, Ashby P, Hajek VE (1992) Ipsilateral fast corticospinal pathways do not account for recovery after stroke. *Ann Neurol* 32:519-525
- Pascual-Leone A, Cohen LG, Shotland LI, Dang N, Pikus A, Wassermann EM, Brasil-Neto JP, Valls-Solé J, Hallett M (1992) No evidence of hearing loss in human due to transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 42:647-651
- Patton HD, Amassian VE (1954) Single-and multiple-unit analysis of cortical stage of pyramidal tract activation. *J Neurophysiol* 17:345-363
- Pennisi G, Rapisarda G, Bella R, Calabrese V, Maertens de Noordhout A, Delwaide PJ (1999) Absence of response to early transcranial magnetic stimulation in ischemic stroke patients. *Stroke* 30:2666-2670
- Pereon Y, Aubertin P, Guiheneuc P (1995) Prognostic significance of electrophysiological investigations in stroke patients: somatosensory and motor evoked potentials and sympathetic skin response. *Neurophysiol Clin* 25: 146-157
- Piepgas A, Schmiedek P, Leinsinger G, Haberl RL, Kirsch CM, Einhäupl KM (1990) A simple test

- to assess cerebrovascular reserve capacity using transcranial Doppler sonography and acetazolamide. *Stroke* 21:1306-1311
- Powers WJ, Raichle ME (1985) Positron emission tomography and its application to the study of cerebrovascular disease in man. *Stroke* 16:361-376
- Powers WJ, Press GA, Grubb RL, Gado M, Raichle ME (1987) The effect of hemodynamically significant carotid artery disease on the hemodynamic status of the cerebral circulation. *Ann Intern Med* 106:27-35
- Powers WJ (1991) Cerebral hemodynamics in ischemic cerebrovascular disease. *Ann Neurol* 29:231-240
- Priori A, Berardelli A., Inghilleri M, Accornero N, Manfredi M (1994) Motor cortical inhibition and the dopaminergic system: pharmacological changes in the silent period after transcranial brain stimulation in normal subjects, patients with Parkinson's disease and drug-induced parkinsonism. *Brain* 117:317-323
- Qu M, Mittmann T, Luhmann HJ, Schleicher A, Zilles K (1998) Long-term changes of ionotropic glutamate and GABA receptors after unilateral permanent focal cerebral ischemia in the mouse brain. *Neuroscience* 85:29-43
- Qü M, Buchkremer-Ratzmann I, Schiene K, Schroeter M, Witte OW, Zilles K (1998) Bihemispheric reduction of GABA-A receptor binding following focal cortical photothrombotic lesions in the rat brain. *Brain Res* 813:374-380
- Rapisarda G, Bastings E, de Noordhout AM, Pennisi G, Delwaide PJ (1996) Can motor recovery in stroke patients be predicted by early transcranial magnetic stimulation? *Stroke* 27:2191-2196
- Reinecke S, Lutzenburg M, Hagemann G, Bruehl C, Neumann-Haefelin T, Witte OW (1999) Electrophysiological transcortical diaschisis after middle cerebral artery occlusion (MCAO) in rats. *Neurosci Lett* 261:85-88
- Ridding MC, Inzelberg R, Rothwell JC (1995) Changes in excitability of motor cortical circuitry in patients with Parkinson's disease. *Ann Neurol* 37:181-188
- Ringelstein EB, Weiller C (1992) Confusion over the terminology of subcortical infarcts visible on computed tomography is widespread. *Stroke* 23:1031-1032.
- Ringelstein EB, Zeumer H, Angelou D (1983) The pathogenesis of strokes from internal carotid artery occlusion: diagnostic and therapeutical implications. *Stroke* 19:245-248
- Ringelstein EB, Koschorke S, Holling A, Thron A, Lambertz H, Minale C (1989) Computed tomographic patterns of proven embolic brain infarctions. *Ann Neurol* 26:759-765
- Ringelstein EB, Van Eyck S, Mertens J (1992) Evaluation of cerebral vasomotor reactivity by various vasodilatory stimuli: comparison of CO₂ to acetazolamide. *J Cereb Blood Flow Metab* 12:162-168.
- Ringelstein EB, Weiller C, Weckesser M, Weckesser S (1994) Cerebral vasomotor reactivity is significantly reduced in low-flow as compared to thromboembolic infarctions: the key role of the circle of Willis. *J Neurol Sci* 121:103-109
- Ringelstein EB, Zunker P (1998) Low-Flow infarction. In: *Cerebrovascular Disease: Pathophysiology, diagnosis and management (Volume 2)*. Eds. Ginsberg MD, Bogousslavsky J; Blackwell Science, Massachusetts, USA pp1075-1089
- Roick H, von Giesen HJ, Benecke R (1993) On the origin of the postexcitatory inhibition seen after transcranial magnetic brain stimulation in awake human subjects. *Exp Brain Res* 94:489-498
- Röricht S, Irlbacher K, Petrow E, Meyer B-U (1997a) Normwerte transkallosal und kortikospinal vermittelter EMG-Effekte einer hemisphärenselektiven magnetischen Kortexreizung beim Menschen. *Z EEG-EMG* 28:34-38
- Röricht S, Niehaus L, Meyer BU (1997b) Kortikospinal und über den Balken vermittelte Handmuskel-Antworten nach fokaler magnetischer Reizung des motorischen Kortex.

- Röricht S, Meyer BU, Woiciechowsky C, Lehmann R (1998) Callosal and corticospinal tract function in patients with hydrocephalus: a morphometric and transcranial magnetic stimulation study. *J Neurol* 245: 280-288
- Röricht S, Meyer BU (2000). Residual function in motor cortex contralateral to amputated hand. *Neurology* 54:984-987.
- Rosen BR, Belliveau JW, Vevea JM, Brady TJ (1990) Perfusion imaging with NMR contrast agents. *Magn Reson Med* 14: 249-265
- Rosen BR, Aronen HJ, Kwong KK, Belliveau JW, Hamberg LM, Fordham JA (1993) Advances in clinical neuroimaging: functional MR imaging techniques. *Radiographics* 13: 889-896
- Rossini PM, Barker AT, Berardelli A (1994) Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 91:79-92
- Rossini PM, Caltagirone C, Castriota-Scanderberg A, Cicinelli P, Del Gratta C, Demartin M, Pizella V, Traversa R, Romani GL (1998) Hand motor cortical area reorganization in stroke. A study with fMRI, MEG and TCS maps. *Neuroreport* 9: 2141-2146
- Rossini PM, Rossi S (1998) Clinical applications of motor evoked potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 106:180-194.
- Rossini PM, Pauri F (1999) Central motor conduction time studies. *Electroenceph Clin Neurophysiol Suppl* 51:199-211
- Rothwell JC, Thompson PD, Day BL, Boyd S, Marsden CD (1991) Stimulation of the human motor cortex through the scalp. *Exp Physiol* 76:159-200.
- Rothwell JC (1997) Techniques and mechanisms of action of transcranial stimulation of the human motor cortex. *J Neurosci Methods* 74:113-122
- Rouillier EM, Babalian A, Kazennikow O, Moret V, Yu XH, Wiesendanger M (1994) Transcallosal connections of the distal forelimb representations of the primary and supplementary motor cortical areas in macaque monkeys. *Exp Brain Res* 102: 227-243
- Sakai K, Ugawa Y, Terao Y, Hanajima R, Furubayashi T, Kanazawa I (1997) Preferential activation of different I waves by transcranial magnetic stimulation with a figure-of-eight-shaped coil. *Exp Brain Res* 113:24-32
- Sander D, Meyer BU, Röricht S, Klingelhöfer J (1995) Effect of hemisphere-selective repetitive magnetic brain stimulation on middle cerebral artery blood flow velocity. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 97:43-48
- Schmid M, Weyh T, Meyer BU (1994) Qualifizierter Biosignal-Verstärker für elektrophysiologische Untersuchungen bei besonderen Sicherheitsanforderungen. *Biomed Technik* 39: 279-282
- Schmierer K, Niehaus L, Röricht S, Meyer BU (2000) Conduction deficits in callosal fibres in early MS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 68:633-638
- Schneider PA, Rossmann ME, Bernstein F, Torem S, Ringelstein EB, Otis SM (1988) Effect of internal carotid artery occlusion on intracranial hemodynamics. Transcranial Doppler evaluation and clinical correlations. *Stroke* 19:589-593
- Schnitzler A, Benecke R (1994) The silent period after transcranial magnetic stimulation is of exclusive cortical origin: evidence from isolated cortical ischemic lesions in man. *Neurosci Lett* 180: 41-45
- Schnitzler A, Kessler KR, Benecke R (1996) Transcallosally mediated inhibition of interneurons within human primary motor cortex. *Exp Brain Res* 112: 381-391
- Schwartz RD, Yu X, Wagner J, Ehrmann M, Milesen BE (1992) Cellular regulation of the benzodiazepine/GABA receptor: arachidonic acid, calcium, and cerebral ischemia. *Neuropsychopharmacology* 6: 119-125
- Siebner HR, Dressnandt J, Auer C, Conrad B (1998) Continuous intrathecal baclofen infusions

- induced a marked increase of the transcranially evoked silent period in a patient with generalized dystonia. *Muscle Nerve* 21:1209-1215
- Sugimori H, Ibayashi S, Fujii K, Sadoshima S, Kuwabara Y, Fujishima (1995) Can transcranial Doppler really detect reduced cerebral perfusion states? *Stroke* 26: 2053-2060
- Tassinari C A, Michelucci R, Forti A, Plasmati R, Troni W, Salvi F, Blanco M, Rubboli G (1990) Transcranial magnetic stimulation in epileptic patients: Usefulness and safety. *Neurology* 40:1132-1133
- Tatemichi TK, Young WL, Prohovnik I, Gitelman DR, Correll JW, Mohr JP (1990) Perfusion insufficiency in limb-shaking transient ischemic attacks. *Stroke* 21:341-347.
- Terao Y, Hayashi H, Shimizu T, Tanabe H, Hanajima R, Ugawa Y (1995) Altered motor cortical excitability to magnetic stimulation in a patient with a lesion in globus pallidus. *J Neurol Sci* 129:175-178
- Timmerhuis TP, Hageman G, Oosterloo SJ, Rozeboom AR (1996) The prognostic value of cortical magnetic stimulation in acute middle cerebral artery infarction compared to other parameters. *Clin Neurol Neurosurg* 98:231-236.
- Tomasch J (1954) Size, distribution, and number of fibres in the human corpus callosum. *Anat Rec* 119:119-135
- Traversa R, Cicinelli P, Bassi A, Rossini PM, Bernardi G (1997) Mapping of motor cortical reorganization after stroke. A brain stimulation study with focal magnetic pulses. *Stroke* 28:110-117
- Traversa R, Cicinelli P, Pasqualetti P, Filippi MM, Rossini PM (1998) Follow-up of interhemispheric differences of motor evoked potentials from the affected and unaffected hemispheres in human stroke. *Brain Res* 803:1-8
- Traversa R, Cicinelli P, Oliveri M, Palmieri MG, Filippi MM, Pasqualetti P, Rossini PM (2000) Neurophysiological follow-up of motor cortical output in stroke patients. *Clin Neurophysiol* 111:1695-1703
- Triggs WJ, Macdonell RAL, Cros D, Chiappa KH, Shahani BT, Day BJ (1992) Motor inhibition and excitation are independent effects of magnetic cortical stimulation. *Ann Neurol* 32:345-351
- Triggs WJ, Cros D, Macdonell RAL, Chiappa KH, Fang J, Day BJ (1993) Cortical and spinal motor excitability of magnetic motor evoked potentials during the transcranial magnetic stimulation silent period in humans. *Brain Res* 628:39-48
- Triggs WJ, Calvanio R, Macdonell RAL, Cros D, Chiappa KH (1994) Physiological motor asymmetry in human handedness: evidence from transcranial magnetic stimulation. *Brain Res* 636:270-276
- Trompetto C Trompetto C, Assini A, Buccolieri A, Marchese R, Abbruzzese G (2000) Motor recovery following stroke: a transcranial magnetic stimulation study. *Clin Neurophysiol* 111:1860-1867
- Tsai SY, Tchen PH, Chen JD (1992) The relation between motor evoked potential and clinical motor status in stroke patients. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 32:615-620.
- Turton A, Wroe S, Trepte N, Fraser C, Lemon RN (1996) Contralateral and ipsilateral EMG responses to transcranial magnetic stimulation during recovery of arm and hand function after stroke. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 101:316-328
- Uncini A, Treviso M, Di Muzio A, Simone P, Pullman S (1993) Physiological basis of voluntary activity inhibition induced by transcranial cortical stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 89: 211-220
- Uozumi T, Tsuji S, Murai Y (1991) Motor potentials evoked by magnetic stimulation of the motor cortex in normal subjects and patients with motor disorders. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 81: 251-256
- van den Bergh R (1969) Centrifugal elements in the vascular pattern of the deep intracerebral blood supply. *Angiology* 20:88-94

- van der Zwan A, Hillen B (1991) Review of the variability of the territories of the major cerebral arteries. *Stroke* 22:1078-1084
- Vang C, Dunbabin D, Kilpatrick D (1999a) Correlation between functional and electrophysiological recovery in acute stroke. *Stroke* 30:2126-2130
- Vang C, Dunbabin D, Kilpatrick D (1999b) Effects of spontaneous recanalization on functional and electrophysiological recovery in acute ischemic stroke. *Stroke* 30:2119-2125
- Villringer A, Dirnagl U (1995) Coupling of brain activity and cerebral blood flow: basis of functional neuroimaging. *Cerebrovasc Brain Metab Rev* 7:240-276.
- Villringer A, Rosen BR, Belliveau JW, Ackerman JL, Lauffer RB, Buxton RB, Chao YS, Wedeen VJ, Brady TJ (1988) Dynamic imaging with lanthanide chelates in normal brain: contrast due to magnetic susceptibility effects. *Magn Reson Med* 6: 164-174
- von Giesen HJ, Roick H, Benecke R (1994) Inhibitory actions of motor cortex following unilateral brain lesions as studied by magnetic brain stimulation. *Exp Brain Res* 99:84-96
- Wassermann EM, Fuhr P, Cohen LG, Hallett M (1991) Effects of transcranial magnetic stimulation on ipsilateral muscles. *Neurology* 41:1795-1799
- Wassermann EM, Pascual Leone A, Hallett A (1994) Cortical motor representation of the ipsilateral hand and arm. *Exp Brain Res* 100:121-132.
- Wassermann EM, Chiemiłowska J, Gerloff C, Sadato N, Mercuri B, Cohen LG, Samii A, Hallett M (1996) Transcranial magnetic stimulation mapping and positron emission tomography after good recovery from large hemispheric strokes. *Neurology* 46:A340
- Wassermann EM (1998) Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5-7, 1996. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 108:1-16
- Weder B, Knorr U, Heruog H, Nebeling B, Kleinschmidt A, Huang Y, Steinmetz H (1994) Tactile exploration of shape after subcortical ischemic infarction studied with PET. *Brain* 117:593-605
- Weiller C, Ringelstein EB, Reiche W, Buell U (1991) Clinical and hemodynamic aspects of low-flow infarcts. *Stroke* 22:1117-1123.
- Weiller C, Ramsay S, Wise RSJ, Friston KJ, Frackowiak RSJ (1993) Individual patterns of functional reorganisation in the human cerebral cortex after capsular infarction. *Ann Neurol* 33:181-189
- Weiller C (1998) Imaging recovery from stroke. *Exp Brain Res* 123:13-17
- Werhahn KJ, Fong JKY, Meyer BU, Priori A, Rothwell JC, Day BL, Thompson PD (1994) The effect of magnetic coil orientation on the latency of surface EMG and single motor unit responses in the first dorsal interosseous muscle. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 93:138-146.
- Werhahn KJ, Kunesch E, Noachtar S, Benecke R, Classen J (1999) Differential effects on motorcortical inhibition induced by blockade of GABA-uptake in humans. *J Physiol* 517:591-597
- Werhahn KJ, Lieber J, Classen J, Noachtar S (2000) Motor cortex excitability in patients with focal epilepsy. *Epilepsy Research* 41:179-189
- Widder B (1999) *Doppler- und Duplexsonographie der hirnversorgenden Arterien*. Springer Verlag, Berlin Heidelberg, New York
- Widmer CG, Lund JP (1989). Evidence that peaks in EMG averages can sometimes caused by inhibition of motoneurons. *J Neurophysiol* 62:212-219
- Wilson SA, Lookwood RJ, Thickbroom GW, Mastaglia FL (1993) The muscle silent period following transcranial magnetic cortical stimulation. *J Neurol Sci* 114:216-222
- Witte OW, Bidmon HJ, Schiene K, Redecker C, Hagemann G (2000) Functional differentiation of

- multiple perilesional zones after focal cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab* 20: 1149-1165
- Yamauchi H, Fukuyama H, Dong Y, Nabatame H, Nagahama Y, Nishizawa S, Konishi J, Shio H (2000) Atrophy of the corpus callosum associated with a decrease in cortical benzodiazepine receptor in large cerebral arterial occlusive diseases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 68:317-322
- Young MS, Triggs WJ, Bowers D, Greer M, Friedman WA (1997) Stereotactic pallidotomy lengthens the transcranial magnetic cortical stimulation silent period in Parkinson's disease. *Neurology* 49:1278-1283
- Ziemann U, Netz J, Szelényi A, Hömberg V (1993) Spinal and supraspinal mechanisms contribute to the silent period in the contracting soleus muscle after transcranial magnetic stimulation of human motor cortex. *Neurosci Lett* 156:161-171
- Ziemann U, Lönnecker S, Paulus W (1995) Inhibition of human motor cortex by ethanol. A transcranial magnetic stimulation study. *Brain* 118:1437-46.
- Ziemann U, Lönnecker S, Steinhof BJ, Paulus W (1996a) Effects of antiepileptic drugs on motor cortex excitability in humans: a transcranial magnetic stimulation study. *Ann Neurol* 40: 367-378.
- Ziemann U, Lönnecker S, Steinhof BJ, Paulus W (1996b) The effect of lorazepam on motor cortical excitability in man. *Exp Brain Res* 109: 127-135
- Ziemann U, Rothwell JC, Ridding MC (1996c) Interaction between intracortical inhibition and facilitation in human motor cortex. *J Physiol* 496: 873-81
- Ziemann U, Tergau F, Bruns D, Baudewig J, Paulus W (1997a) Changes in human motor cortex excitability induced by dopaminergic and anti-dopaminergic drugs. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 105:430-437
- Ziemann U, Winter M, Reimers CD, Reimers K, Tergau F, Paulus W (1997b) Impaired motor cortex inhibition in patients with amyotrophic lateral sclerosis. Evidence from paired transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 49:1292-8.
- Ziemann U, Chen R, Cohen LG, Hallett M (1998a) Dextromethorphan decreases the excitability of the human motor cortex. *Neurology* 51:1320-4
- Ziemann U, Steinhof BJ, Tergau F, Paulus W (1998b) Transcranial magnetic stimulation: its current role in epilepsy research. *Epilepsy Res* 30:11-30
- Ziemann U, Ishii K, Borgheresi A, Yaseen Z, Battaglia F, Hallett M, Cincotta M, Wassermann EM (1999) Dissociation of the pathways mediating ipsilateral and contralateral motor-evoked potentials in human hand and arm muscles. *J Physiol* 518: 895-906
- Zülch KJ (1985) *The cerebral infarct: pathology, pathogenesis, and computed tomography*. Springer, Berlin

8 Anhang

8.1 Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

(sofern sie nicht im unmittelbaren Zusammenhang erläutert sind)

ACI	A. carotis interna
CT	Cranielle Computertomographie
CVR	Cerebrovaskuläre Reservekapazität
EEG	Elektroencephalogramm
EMG	Elektromyographie, elektromyographisch
GABA	Gamma-aminobutyric acid
HPM	Hemisphärielle Perfusionsminderung
ID	M. interosseus dorsalis I
ISI	Interstimulus-Intervall
KG	Kraftgrad
MEP	Motor evoked potential
MRT	Magnetresonanztomographie
MSAP	Muskel-Summenaktionspotential
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PI	Postexzitatorische Inhibition
PML	Periphere motorische Latenz
TMS	Transkranielle Magnetstimulation
TI	Trankallosale Inhibition (syn. interhemisphärische Inhibition)
ZML	Zentrale motorische Latenz

8.2 Danksagung

Mein Dank gilt zunächst Herrn PD Dr. Bernd-Ullrich Meyer*, der mich in die Grundlagen der transkraniellen Magnetstimulation eingeführt hat und mir während der vergangenen Jahre alle Unterstützung zu Teil werden ließ, um diese Arbeit durchzuführen. Meine wissenschaftliche Tätigkeit wurde durch seinen Einfluß entscheidend geprägt.

Für Anregung, Unterstützung und Förderung möchte ich danken:

Herrn PD Dr. Friedrich Behse (Neurologische Klinik der Charité, Berlin), Herrn Prof. Dr. Karl M. Einhäupl (Direktor der Neurologischen Klinik der Charité, Berlin), Herrn Dr. Karl Titus Hoffmann (Strahlenklinik der Charité, Berlin), Frau Dr. Simone Röricht* (Neurologische Klinik der Charité)

und der Deutschen Forschungsgemeinschaft für finanzielle Unterstützung im Rahmen von Forschungsprojekten.

Frau Kyongsu Shin-Nolte gilt mein Dank für die Hilfe bei der Durchführung der Ableitungen und Experimente.

Diese Arbeit wäre ohne die Teilnahme der vielen freiwilligen Probanden nicht möglich gewesen, die sich zur Normwerterhebung zur Verfügung stellten. Durch die Zuweisung ihrer Patienten unterstützen mich zahlreiche Kolleginnen und Kollegen am Campus Virchow Klinikum der Charité.

* Tödlich verunglückt am 24.11.2001

8.3 Lebenslauf

Dr. med. Ludwig Bernhard Niehaus

Persönliche Angaben

Geburtsdatum	6. August 1962
Geburtort	Niedermarsberg
Eltern	Dr. med. Hans Niehaus Mathilde Niehaus, geb. Hoffmann
Staatsangehörigkeit	deutsch
Konfession	römisch-katholisch
Familienstatus	ledig

Schulbildung / Studium

1968-1981	Kath. Volksschule, Gymnasium Marianum, Warburg/ Westfalen
Juni 1981	Erlangung der Allgemeinen Hochschulreife
1981-1986	Studium der Humanmedizin an der RWTH Aachen und Freien Universität Berlin
1986-1987	Praktisches Jahr (Wahlfach Neurologie)
Okt. 1987	Ärztliche Prüfung
Dez. 1987	Approbation als Arzt

Dissertation

Oktober 1994 Der Einfluß intrakranieller Läsionen auf visuell evozierte Perfusionsänderungen im Versorgungsgebiet der A. cerebri posterior - eine funktionelle transkraniale dopplersono-graphische Untersuchung (Prädikat: magna cum laude)

Beruflicher Werdegang

1988-1989	Assistenzarzt in der Psychiatrischen Klinik des Krankenhauses Am Urban, Berlin (Akad. Lehrkrankenhaus der FU Berlin)
1989-1992	Klinik für Neurologie des Bundesknappschaftskrankenhauses Bardenberg (Akad. Lehrkrankenhaus der RWTH Aachen)
1992-1995	Assistenzarzt in der Abteilung für Neuroradiologie, Institut für Röntgendiagnostik des Universitätsklinikums Charité, Berlin
1995	Wissenschaftlicher Assistent, Klin. Neurophysiologie, Abt. für Neurologie, Max-Planck-Institut für Psychiatrie, München
1996-1999	Wissenschaftlicher Mitarbeiter, Neurologische Klinik der Charité, Klinische Forschergruppe: "Neue Methoden zur nichtinvasiven Funktionsdiagnostik des ZNS"
seit 1999	Wissenschaftlicher Mitarbeiter (C1) an der Neurologischen Klinik der Charité (Campus Virchow-Klinikum)

Weitere berufliche Qualifikationen

- 1993 Facharzt für Neurologie
- 1994 Fachkunde Strahlenschutz Neuroradiologie
- 1999 DEGUM- und KBV-Ausbilder für die Doppler- und Duplexsonographie der hirnversorgenden Arterien
- 2000 Ultraschall-Zertifikat der DGKN
- 2002 Ernennung zum DEGUM-Seminarleiter

Wissenschaftliche Arbeitsschwerpunkte

Neurovaskuläre Erkrankungen

Klinische Neurophysiologie und Systemphysiologie des motorischen und visuellen Systems

Neuroradiologie (Kombination bildgebender und funktioneller Verfahren: Struktur-Funktionsbeziehungen)

Mitgliedschaften

Deutsche Gesellschaft für Neurologie, AK Autonomes Nervensystem der DGN

Deutsche Gesellschaft für Klin. Neurophysiologie und funktionelle Bildgebung

European Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics

Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin

AK Gefäßdiagnostik der DEGUM

Auszeichnungen nationaler und internationaler Gesellschaften

European Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics (1999) "Prize for the best poster" Niehaus L, Weber U, Böckeler G, Gottschalk S: Changes in cross sectional area of the middle cerebral artery (MCA) assessed by Doppler signal power.

Deutsche Gesellschaft für Klinische Neurophysiologie (2000) Posterpreis für den Beitrag: Nolte CH, Junge-Hülsing GJ, Böckeler G, Niehaus L: Kipptischuntersuchungen bei Patienten mit Carotisstenose/ Verschluss.

Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Posterpreisträger 2001) Niehaus et al.: Funktion erregender und hemmender Neurone des motorischen Kortex bei zerebraler Minderperfusion.

Drittmittel

2/1999 – 1/2002 **DFG** Klinische Forschergruppe: Neue Methoden zur nicht-invasiven Funktionsdiagnostik des ZNS (Meyer & Niehaus; EI207/2-1). *Neuronale Funktion bei zerebraler Ischämie*

7/2002 - **BMBF** Neuroimaging Center, Teilprojekt: *Thalamic infarction - A model for studying effects of deafferentation on excitation and inhibition in the human sensorimotor cortex.*

8.4 Erklärung

EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

gemäß Habilitationsordnung der Charité

Hiermit erkläre ich, daß

- keine staatsanwaltschaftlichen Ermittlungsverfahren gegen mich anhängig sind,
- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde bzw. welchen Ausgang ein durchgeführtes Habilitationsverfahren hatte;
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfaßt, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen wurden, sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlerinnen oder Wissenschaftlern und technischen Hilfskräften und die Literatur vollständig angegeben sind,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist,

Datum 27.08.2002

Unterschrift